LE PROSTATITI
Compendio di evidenze cliniche e fonti bibliografiche

Pireo 2022

Siut
Società Italiana Urologia Territoriale

AMCLI
associazione microbiologi clinici italiani

Τίτλος:	LE PROSTATITI Compendio di evidenze cliniche e fonti bibliografiche
Copyright:	Κ. Σταματίου
Ηλεκτρονική Σελιδοποίηση–ψηφιακή εκτύπωση:	Λύχνος ΕΠΕ Πέτρας 16, 10444 Αθήνα Τηλ. 2105156300, Fax. 2105156299 E mail: info@printhouse.gr

ISBN: 978-618-00-3911-5

Con il patrocinio di:

Società Italiana di Urologia Territoriale

Associazione Microbiologi Clinici Italiani

LE PROSTATITI
Compendio di evidenze cliniche e fonti bibliografiche

Editore: Dr. Konstantinos Stamatiou
Dipartimento di Urologia, Ospedale Policlinico di Pireo “Tzaneio”
Pireo, Grecia

Associati:

Dott. Vittorio Magri
Ambulatorio di Secondo Livello di Urologia, ASST Nord, Milano
Societa' Italiana di Urologia Territoriale (SIUT),
Referente Scientifico: PROSTATITI

Dott. Christian Leli
Struttura Complessa di Microbiologia e Virologia, Azienda Ospedaliera SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo, Alessandria
Gruppo di Lavoro Infezioni Sessualmente Trasmissibili (GLIST)
Associazione Microbiologi Clinici Italiani (AMCLI)

Prof. Gianpaolo Perletti
Dipartimento di Biotecnologie e Scienze della Vita
Sezione di Scienze Mediche e Chirurgiche
Universita' dell'Insubria, Varese

Prof. Alessandra Sensini - Dott. Maria Agnese Latino
Gruppo di Lavoro Infezioni Sessualmente Trasmissibili (GLIST)
Associazione Microbiologi Clinici Italiani (AMCLI)

Prof. agg. Alberto Trinchieri
Scuola di Specializzazione in Urologia
Universita' degli Studi di Milano

Dott. Pieter de Visschere
Dipartimento di Radiologia, Policlinico Universitario di Gand/Gent, Gand/Gent, Belgio

Dr. Hippocrates Moschouris
Dipartimento di Radiologia, Ospedale Policlinico di Pireo “Tzaneio”, Pireo, Grecia

Dott. Nektaria Rekleiti
Dipartimento di Microbiologia, Ospedale Policlinico di Pireo “Tzaneio”, Pireo, Grecia

INDICE

1.-INTRODUZIONE

2.-CLASSIFICAZIONE DELLE PROSTATITI

2.1.-Prostatite batterica acuta (categoria I)

2.2.-Prostatite batterica cronica (categoria II)

2.3.-Prostatite cronica (non batterica) / sindrome del dolore pelvico cronico (categoria III)

2.4.-Prostatite infiammatoria asintomatica (categoria IV)

3.-INQUADRAMENTO CLINICO

4.-DIAGNOSI E VALUTAZIONE DEL DECORSO DI MALATTIA

4.1.-Diagnosi microbiologica

4.2.-Diagnosi clinica

4.3-Diagnosi per immagini

5.-TRATTAMENTO

5.1.-Prostatite batterica acuta (categoria I)

5.2.-Prostatite batterica cronica (categoria II)

5.3.-Prostatite cronica / sindrome del dolore pelvico cronico (categoria III)

6.-APPENDICE

7.-BIBLIOGRAFIA

1.-INTRODUZIONE

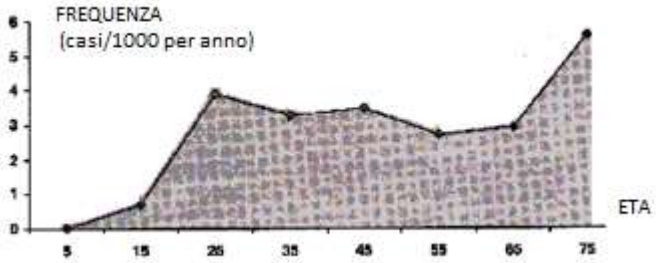
Nonostante il primo lavoro scientifico inerente alle prostatiti sia stato pubblicato nel 1912 (Parker Hitchens e coll. "*The Bacteriology of Chronic Prostatitis"*), a tutt'oggi questa patologia presenta ancora molti lati oscuri e viene graficamente comparata a un "isberg galleggiante nell'oceano". Ed e per questo che J. Curtis Nickel afferma che: "La prostatite è un enigma in continua evoluzione", in quanto: i dati epidemiologici sono discordanti, l'etiopatogenesi è incerta, la diagnostica microbiologica è inadeguata, la terapia farmacologica non è standardizzata.

Alcuni decenni fa, il termine ''prostatite'' descriveva in modo approssimativo la tipica infezione batterica acuta della ghiandola prostatica che colpisce una percentuale molto piccola (circa il 6%) della popolazione maschile in tutto il mondo[1]. In seguito, l'individuazione della ghiandola prostatica come sede ed origine di forme multiple e diverse di dolore pelvico cronico nell'uomo, e la constatazione che lesioni istologiche infiammatorie sono comunemente riscontrate nel materiale esaminato durante le biopsie prostatiche o nelle preparazioni istologiche in seguito a resezione degli adenomi della prostata, ha permesso di investigare e descrivere clinicamente le sindromi della prostatite[2]. Oggi, il termine *prostatite* è impiegato per descrivere uno stato infiammatorio acuto o cronico, associato o meno a infezione batterica, che si manifesta attraverso una varietà di disturbi associati sia alla minzione (disuria, bruciore, dolore, ostruzione, etc.) sia all'attività sessuale (disfunzione sessuale, rapporti sessuali dolorosi, problemi eiaculatori, etc.), associati a dolore pelvico cronico[3]. Ció non esclude però la presenza di forme infiammatorie asintomatiche.

Negli ultimi due decenni, il consenso internazionale sulla classificazione delle prostatiti, unito alla definizione di linee guida per la diagnosi, il trattamento e il monitoraggio del decorso di queste sindromi (va qui ricordata l'introduzione nella pratica clinica di un test/questionario di grande utilità: l'indice dei sintomi di prostatite cronica - Chronic Prostatitis Symptom Index-CPSI) ha contribuito a facilitare la diagnosi e a migliorare la gestione dei pazienti, ma ha anche rivelato le reali dimensioni di questo problema[4]. Infatti, l'analisi dei casi registrati di prostatite cronica batterica

e non batterica ha mostrato che la prevalenza della malattia raggiunge il 20% della popolazione maschile mondiale, il che indica che queste sindromi rappresentano le malattie urologiche più comuni negli uomini di età compresa tra e 18 e i 45 anni. Inoltre, reperti istologici di prostatite cronica sono molto comunemente riscontrati in uomini di età superiore ai 65 anni[5,6,7,8]. Ciò fa supporre che in questi casi i sintomi relativi allo stato infiammatorio possano sovrapporsi a quelli di una coesistente ipertrofia benigna della prostata[9,10]. In alternativa, queste tipologie di prostatite accertate istologicamente potrebbero manifestarsi in forma asintomatica o solo lievemente sintomatica. È interessante notare, tuttavia, che la frequenza di riscontro di tali reperti infiammatori aumenta con l'aumentare dell'età (Figura 1).

Figura 1: *Correlazione tra Età e Frequenza di prostatiti*



La ragione principale del ritardo nel riconoscimento dell'importanza delle sindromi prostatiche croniche risiede nelle difficoltà presentate dalla diagnosi differenziale e dal trattamento delle manifestazioni cliniche di queste patologie. Oggi, nonostante i molti progressi nella loro individuazione e classificazione, molti casi sono ancora sotto-diagnosticati e sotto-trattati. A ciò si associa il fatto che, nonostante la malattia sia relativamente facile da aggredire con terapia antibiotica nelle sue fasi iniziali, l'infiammazione spesso persiste, in presenza o in assenza dei patogeni causativi, diventando sempre più difficile da trattare. Inoltre, in alcuni casi, la malattia è sub-clinica mentre in altri casi i sintomi sono piuttosto evidenti ma, nonostante questo, possono essere trascurati dal

paziente o dallo stesso medico di medicina generale o specialista. A ciò va aggiunto che, benché queste sindromi siano frequenti e abbiano un impatto molto negativo sulla qualità della vita dei pazienti, l'interesse verso le prostatiti è relativamente scarso nel mondo urologico.

2.-CLASSIFICAZIONE DELLE PROSTATITI

Come accennato sopra, il termine prostatite include sia la prostatite batterica acuta o cronica, la cui origine infettiva è dimostrata in laboratorio, sia le sindromi in cui nessun fattore infettivo è identificato quale fattore eziologico di malattia, il cui quadro clinico è determinato da fattori che nella maggior parte dei casi rimangono non specificati (Tabella 1)[11]. In particolare, se il termine *prostatite batterica acuta* (ABP, categoria I, NIH) identifica un'infezione acuta della prostata, con il nome *prostatite batterica cronica* (CBP, categoria II, NIH) ci si riferisce a un quadro di infezioni ricorrenti del tratto urinario causate dalla colonizzazione cronica della prostata da parte di un agente eziologico principale: un batterio patogeno, associato a volte ad altre specie batteriche. Sia la prostatite cronica batterica sia la prostatite cronica / sindrome del dolore pelvico cronico (CP/CPPS, categoria III, NIH) sono caratterizzate da episodi ricorrenti di dolore pelvico della durata superiore a 3 mesi. Nel secondo caso, le CP/CPPS non sono imputabili ad un'infezione batterica. Le CP/CPPS sono ulteriormente suddivise nelle varianti infiammatoria (categoria IIIa) o non infiammatoria (categoria IIIb), caratterizzate dalla presenza/assenza di leucociti nel fluido prostatico, nelle urine post-massaggio (campione VB3) o nello sperma. Poiché le varianti IIIa e IIIb non mostrano differenze significative nel tipo e nella gravità dei sintomi oltre che nella risposta al trattamento (solitamente scarsa) queste possono essere considerate due manifestazioni di una singola entità, la cui precisa patogenesi non è accertata in modo conclusivo[12,13,14,15]. Il termine *prostatite infiammatoria asintomatica* (AIP, categoria IV, NIH) indica un reperto infiammatorio della prostata (solitamente istologico, a volte microbiologico), identificato in un paziente che non lamenta alcun sintomo[18].

Tabella 1: *Classificazione delle prostatiti secondo i criteri dei National Institutes of Health -National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIH-NIDDK)*

Categoria	Denominazione
Categoria I	Prostatite batterica acuta (ABP)
Categoria II	Prostatite batterica cronica (CBP)
Categoria III	Prostatite cronica (abatterica) / sindrome del dolore pelvico cronico (CP/CPPS)
Categoria IV	Prostatite infiammatoria asintomatica (AIP)

2.1.-PROSTATITE BATTERICA ACUTA (categoria I)

La prostatite batterica acuta è associata all'infezione della prostata (intera ghiandola o parte di essa) da parte di batteri uropatogeni (Tabella 2), tipicamente Gram-negativi (solitamente *Enterobacterales*) e occasionalmente Gram-positivi (per esempio *Enterococcus* spp.) In una percentuale significativa, l'infezione della ghiandola prostatica è causata dalla migrazione retrograda dei patogeni attraverso l'uretra. Questi casi riguardano principalmente i pazienti più giovani. La via anterograda, dalla vescica alla prostata, è considerata più rara ed è più facilmente riscontrata nei pazienti di età superiore ai 50 anni. Negli anziani, il cateterismo prolungato e la strumentazione sono due cause comuni[16,17,18].

Il decorso naturale di un'infezione batterica è un processo dinamico, condizionato dalla capacità di difesa dell'ospite, dalle caratteristiche fisiologiche dell'organo infetto e dalla virulenza batterica[19]. Nella prostatite batterica acuta quest'ultima sembra essere il fattore più importante della patogenesi della malattia. In effetti, studi comparativi tra pazienti sani e pazienti con prostatite acuta non hanno riscontrato differenze significative nelle dimensioni e nella struttura della ghiandola al termine del trattamento antibiotico. Nelle persone con deficienza immunitaria la ABP rappresenta solo il 5.9%. In questi pazienti, *Escherichia*

coli è il principale agente eziologico (42-47%) della malattia. La suscettibilità dei microorganismi responsabili ai farmaci antibatterici è anche simile a quella mostrata dai patogeni che causano le prostatiti acquisite in comunità (alta suscettibilità verso aminoglicosidi e fluorochinoloni e bassa verso ampicillina, cloramfenicolo e sulfonamidi) [20,21].

Dall'altra parte, La virulenza dei patogeni è determinata dalla loro capacità di adesione alla superficie della mucosa degli organi bersaglio, che ne facilita la colonizzazione e l'infezione[22]. Le strutture che sembrano svolgere un ruolo importante nel loro legame con le cellule epiteliali sono i *pili* o *fimbriae*. Esistono pili di tipo 1, mannosio sensibili, pili P, mannosio resistenti, e pili S, mannosio resistenti, che si legano alle strutture di acido sialico. È stato dimostrato che mutazioni responsabili della sintesi di pili più lunghi favoriscono ulteriormente lo sviluppo di infezioni del tratto urinario. Escherichia coli, il patogeno più comune nelle prostatiti acute, è caratterizzato dalla presenza di pili resistenti al mannosio[23,24]. Altri fattori legati alla virulenza dei batteri sono la produzione di emolisina e di siderofori: la produzione di emolisina distrugge l'epitelio dei tubuli e delle ghiandole prostatiche promuovendo l'adesione batterica e lo sviluppo dell'infezione. La produzione di siderofori promuove poi l'accumulo di ferro intracellulare e la proliferazione batterica[25].

2.2.-PROSTATITE BATTERICA CRONICA (categoria II)

Nella prostatite cronica batterica, la virulenza del batterio non sembra essere il fattore più importante nella progressione dell'infezione. Al contrario, una serie di altri fattori, tra cui le condizioni ambientali e la competenza immunitaria, sembrano contribuire individualmente, o in modo additivo o sinergico, alla patogenesi. In generale, la CBP è associata a un focolaio di infezione, localizzato nelle ghiandole prostatiche e nei dotti ghiandolari, colonizzato in modo prevalente da batteri Gram-negativi e Gram-positivi[26]. Nella maggior parte dei casi l'agente patogeno responsabile è *Escherichia coli*. Altri agenti patogeni comuni sono le *Enterobacterales*

Klebsiella spp. e *Proteus* spp., il Gram-negativo *Pseudomonas aeruginosa*, e cocchi Gram-positivi, il cui agente più rappresentativo è *Enterococcus faecalis* (più raramente *Enterococcus faecium*). Studi clinici più recenti hanno mostrato il coinvolgimento di alcuni Stafilococchi, Streptococchi e Corinebatteri nella genesi di casi di CBP. In certe aree geografiche patogeni Gram-positivi come *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus epidermidis* e *Enterococcus faecalis* sono isolati piu frequentemente rispetto a *Escherichia coli*, ritenuto da molti il patogeno di maggiore prevalenza[27,28,29,30].

I batteri anaerobi sono stati implicati nelle CBP, principalmente in base ai risultati di studi che hanno dimostrato la risoluzione completa dei sintomi clinici delle CBP in seguito all'eradicazione di agenti patogeni come *Peptostreptococcus* spp. e *Bacteroides* spp. dalle secrezioni prostatiche e dai campioni prostata-specifici di pazienti sintomatici. Oltre alla identificazione microbiologica diretta, l'ipotesi è stata rafforzata dalla dimostrazione di una relazione statisticamente significativa tra infezione anaerobica della prostata e presenza di marker infiammatori nelle secrezioni prostatiche[31,32].

Benché in passato la patogenicità dei microorganismi intracellulari fosse controversa e non riconosciuta universalmente, studi più recenti hanno attribuito a *Chlamydia trachomatis* un ruolo patogenico a livello prostatico. I suddetti microorganismi, insieme ai ceppi di *Neisseria* spp., e *Mycoplasma genitalium*, isolati in pazienti con prostatite cronica (con o senza anamnesi di uretrite/mucosite), associano malattie a trasmissione sessuale all'epidemiologia della prostatite cronica. La prevalenza della prostatite da *Neisseria gonorrhoeae* non è nota, ma si suppone che essa si manifesti in un piccolo numero di casi di CBP (3-6%)[33,34,35]. È interessante notare che in un modello sperimentale di infezione a trasmissione sessuale (*Mycoplasmataceae* e *Chlamydia trachomatis*), la morfologia delle cellule della ghiandola prostatica in condizioni di prostatite cronica è risultata significativamente modificata.

In particolare, è stata osservata una riorganizzazione intracellulare con distruzione delle sovrastrutture del protoplasma (focale, principalmente nella zona perinucleare) nonché alterazioni focali e/o diffuse delle fibre di actina e miosina[36]. A livello clinico, i patogeni intracellulari sono stati

associati alla prostatite cronica: Mandar e colleghi hanno segnalato che *Mycoplasma hominis* e *Mycoplasma genitalium*, e *Ureaplasma urealyticum* e *Ureaplasma parvum* si trovano molto più frequentemente nello sperma dei pazienti con prostatite rispetto agli uomini asintomatici[37].

Il tasso di isolamento dei suddetti microorganismi, che spesso coesistono con agenti patogeni comuni, varia a seconda dei metodi diagnostici utilizzati. Secondo gli stessi ricercatori, la specie più comunemente isolata è *Ureaplasma parvum*[37], mentre secondo Kim et al. *Ureaplasma urealyticum* è più prevalente (75% dei casi)[33]. Risultati simili sono stati riportati da Wan e coll. (*Mycoplasma* spp., 8%, *Chlamydia trachomatis*, 5%)[29]. Nello studio di Cao e coll., la percentuale di isolamento dei Micoplasmi nei pazienti con prostatite cronica è molto piu elevata (12.8%) rispetto a quanto osservato per *Chlamydia trachomatis* (0.9%)[35]. In altri simili studi, *Ureaplasma urealyticum* è stato isolato meno frequentemente (dall'1.5 al 3%)[38,39] e *Chlamydia trachomatis* più frequentemente (dal 3.06 al 10%)[34,40].

Nello studio di Skerk e colleghi, *Chlamydia trachomatis* è stata isolata solo nel 9% dei casi, e in associazione con altri microorganismi nell'1% dei campioni[41]. Le suddette variazioni sono spiegate dal fatto che i test diagnostici specifici necessari per identificare questi microorganismi non sono inclusi nelle procedure standard di laboratorio eseguite su pazienti con prostatite cronica. Quando invece il clinico prescrive test specifici per diagnosticare tipi di infezione diversi da quelli solitamente accertati (p. es. infezioni sessualmente trasmesse), i suddetti microorganismi sono talvolta identificati in pazienti con prostatite. Ad esempio, studi eseguiti sullo sperma di uomini infertili hanno mostrato la presenza di *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum* e *Ureaplasma parvum* a tassi molto più elevati nel seme infertile di soggetti con prostatite cronica rispetto a uomini senza prostatite[42,43]. Differenze nella prevalenza di questi patogeni possono anche essere dovute ai diversi trend infettivi riscontrati in comunità o aree geografiche diverse.

Infine, il ruolo di patogeni meno comuni identificati talvolta in pazienti con uretrite, quali il protozoo flagellato *Trichomonas vaginalis* e alcuni virus (adenovirus, papillomavirus, herpes simplex virus ecc.) nella genesi delle prostatiti croniche deve essere oggetto di studi approfonditi.

Nei pazienti con infezione da HIV o altra deficienza immunitaria, la prostatite può essere causata, oltre che da comuni microorganismi, da specie più rare quali: *Coccidioides immitis*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Candida* spp., *Blastomyces dermatitidis* e *Histoplasma capsulatum*[44].

Un contributo significativo allo sviluppo o meno della prostatite cronica sembra essere dovuto a specifiche caratteristiche d'organo chimiche, biochimiche o fisiche, quali la presenza di concentrazioni diverse di ioni zinco nelle secrezioni prostatiche o l'ipertrofia della ghiandola[45,46]. A livello cellulare, lo zinco ha un ruolo essenziale nella proliferazione, differenziazione e apoptosi delle cellule ghiandolari prostatiche[47]. Lo zinco svolge inoltre un ruolo importante in una varietà di funzioni biologiche quali la catalisi enzimatica, la trasduzione del segnale cellulare e la regolazione della risposta immunitaria[48]. In particolare, nell'infiammazione gli ioni zinco conferiscono resistenza cellulare per il loro coinvolgimento nell'inibizione dell'idrossilazione della prolina, il che porta alla stabilizzazione del fattore 1 indotto dall'ipossia (HIF-1). Ciò facilita la sopravvivenza cellulare in presenza di stress ossidativo. Alla luce di quanto detto, la carenza di zinco diminuisce la capacità da parte delle cellule ghiandolari di svolgere le funzioni descritte, rendendo cosi la prostata vulnerabile alle infezioni[49,50].

La presenza di infiltrati cellulari di tipo infiammatorio è riscontrata molto comunemente (riscontrate in oltre il 70% dei casi) nel tessuto prostatico ottenuto da reperti chirurgici o biopsie prostatiche eseguite in pazienti affetti da iperplasia benigna.

Sorprendentemente, la prevalenza di infiammazione cronica rilevata istologicamente è simile negli individui caucasici e asiatici nonostante vi siano differenze nella dieta, nello stile di vita e nel profilo genetico di questi individui[51]. Inoltre, la presenza e il grado di infiammazione sono risultati correlati al volume e al peso della prostata[52]. In uno studio specifico, sono stati individuati marcatori caratteristici delle cellule T (CD3) nell'81%, marcatori delle cellule B (CD20) nel 52% e marcatori dei macrofagi (CD 163) nell'82% dei campioni prostatici analizzati. In questo studio, la dimensione della prostata era significativamente maggiore nei pazienti che mostravano un grado più grave di infiammazione[53]. Il legame fra queste due variabili è dimostrato dalla seguente evidenza: le cellule proliferanti

dell'iperplasia/ipertrofia benigna inducono ipossia locale a causa dell'aumentata richiesta di ossigeno. Il successivo stress ossidativo porta all'infiammazione cronica, il che spiega la maggiore incidenza del danno infiammatorio nell'iperplasia benigna. Inoltre, l'ipertrofia contribuisce fortemente all'ulteriore produzione di citochine da parte delle cellule infiammatorie, portando così alla produzione locale di fattori di crescita, che aggrava l'infiammazione[54]. Nonostante queste evidenze, la prostatite cronica è comunemente osservata in uomini giovani, che non soffrono di iperplasia benigna. Si può quindi supporre che l'iperplasia stessa sia promossa dall'infiammazione. In effetti, la patogenesi della prostatite cronica non è stata completamente caratterizzata ed è stata definita un enigma clinico la cui definizione è in evoluzione[55]. Le opinioni largamente accettate sull'eziologia, diagnosi e trattamento della prostatite sono continuamente riviste e aggiornate in base a nuovi dati provenienti da risultati di studi clinici o di laboratorio, o in base all'esperienza acquisita da centri specializzati.

La permanenza di batteri patogeni nei dotti prostatici durante la remissione da una prostatite acuta è ritenuto essere uno dei meccanismi più comuni nella patogenesi della prostatite cronica. Tuttavia, questa visione spiega solo una parte dei casi di CBP, dato che in altri casi la malattia non sembra essere legata alla sequela di un'infezione acuta. Un altro possibile meccanismo è il reflusso di urina infetta dalla vescica all'uretra ai dotti prostatici e al lume ghiandolare[56]. Questa evidenza associa inoltre la CBP all'ipertrofia prostatica benigna o altre condizioni che suggeriscono la presenza di un residuo post-minzionale vescicale di urina, ma spiega solo in una certa misura la patogenesi della malattia. Altre teorie includono l'infezione uretrale ricorrente durante il contatto vaginale o rettale, la colonizzazione iatrogena dell'uretra (cistoscopia, procedure bioptiche, cateteri), la colonizzazione della prostata attraverso la dispersione linfatica dal colon-retto o, infine, la diffusione ematogena da un sito distante[54]. Indipendentemente dal fatto che la via principale dell'infezione possa essere quella ascendente dal meato e dall'uretra o quella discendente dalla vescica, ciò che caratterizza la prostatite cronica è la persistenza e la ricorrenza dei sintomi, eventi circa i quali sono state fatte ipotesi varie, che

forniscono spiegazioni più o meno convincenti. A nostro avviso dovrebbe essere valutata la possibilità che la prostatite cronica batterica sia la componente di una sindrome più ampia che includa un quadro che possa estendersi all'epididimite cronica, all'uretrite cronica e, possibilmente, alla cistite cronica[57]. È anche un dato di fatto che le recenti definizioni di infezione genitale accessoria maschile dell'Organizzazione Mondiale della Sanità non distinguono la prostatite dall'epididimite e dall'infiammazione uretrale. Infatti, oltre al fatto che alcuni dei sintomi sono comuni, è possibile che queste strutture anatomiche adiacenti funzionino tutte come sedi di infezione cronica. Questo punto di vista spiega in una certa misura l'associazione della prostatite cronica con l'infertilità e il ruolo giocato in essa dei patogeni intracellulari[38,40,58]. In un piccolo campione di pazienti con prostatite cronica, uretrite cronica ed epididimite cronica, Marconi e colleghi hanno isolato 9 agenti patogeni comuni nelle urine, nelle secrezioni prostatiche, nello sperma e nello striscio urinario. Secondo questi risultati, i patogeni più frequentemente riscontrati erano *Enterococcus* spp., *Escherichia coli* (isolati nel 28% dei campioni), *Klebsiella* spp. (nel 2.8%), e *Proteus* spp. e *Staphylococcus* spp. (isolati nell' 1.4%). *Neisseria gonorrhoeae* è stata isolata nell'11.2% e *Chlamydia trachomatis* nel 22.5% dei casi[38]. In relazione all'associazione della prostatite cronica con l'infertilità, lo stesso studio ha riscontrato un volume di spermatozoi più basso, un pH più basso, e livelli più bassi di a-glucosidasi, fruttosio e zinco nello sperma dei pazienti rispetto a un gruppo di controllo[38]. Nonostante queste ed altre evidenze, la relazione infertilità-prostatite non è stata completamente chiarita. Sorprendentemente, Kalinina e Tiktinskii riportano solo l'11,4% di ostruzione del dotto deferente in un campione di 306 uomini con prostatite cronica da *Chlamydia* e/o *Ureaplasma*[59].

Nelle CBP, il tempo che intercorre tra l'infezione e l'insorgenza dei sintomi è alquanto variabile. Benché la ragione di ciò rimanga piuttosto sconosciuta, si ritiene che il batterio responsabile dell'infezione possa essere "inattivato" fino a quando continui a moltiplicarsi in modo planctonico, in sospensione. Ciò è dovuto al fatto che la fase cronica della malattia è condizionata dallo sviluppo dei biofilm. Lo sviluppo di colonie batteriche incapsulate in biofilm è stato dimostrato in modelli animali di prostatite,

nonché in isolati batterici e biopsie di pazienti con anamnesi di prostatite cronica[60,61,62]. Fatta eccezione per i casi di infezione e re-infezione completamente non trattati, la varietà di microorganismi isolati e la persistenza batterica sono spiegate dal fenomeno dei biofilm: quando un agente farmacologico elimina una certa quota di patogeni, parte dei batteri sessili residenti nel biofilm si moltiplica[63]. Pertanto, il trattamento antimicrobico eradica i batteri planctonici ma non quelli sessili residenti nei biofilm e da questi protetti dall'aggressione di agenti esterni quali farmaci o cellule del sistema immunitario. I patogeni sessili riacquisiscono quindi la loro forma planctonica e possono infettare nuove aree della prostata. Se è disponibile una coltura dall'infezione iniziale, sarà probabile isolare lo stesso batterio in colture successive[64]. Ciò non toglie che sia possibile isolare più di una specie nella stessa coltura o in colture ripetute. Questo si verifica perché i biofilm possono ospitare più di una specie batterica. Fornendo "protezione" dagli agenti esterni ai germi che li compongono, i biofilm ostacolano la loro eradicazione farmacologica, rendendo così i tassi di eradicazione permanente delle CBP relativamente bassi[65].

Fin dagli anni '70, è stato suggerito che i batteri presenti nelle aree fibrocalcifiche (o "calcoli") della prostata possano essere la causa di infezioni croniche ricorrenti del tratto urinario[66,67]. In effetti, la litiasi prostatica è un fenomeno molto comune nei pazienti con CBP ed è stata persino ritenuta essere una causa dell'insorgenza dei sintomi della malattia. Tuttavia, a tutt'oggi non esistono prove assolute di un legame tra litiasi prostatica e prostatite cronica[68]. Inoltre, solo nel 50-60% dei casi la litiasi prostatica coesiste con la prostatite accertata istologicamente[68,69,70].

Pertanto, qualsiasi associazione tra i due fenomeni può essere attribuita solo agli aspetti infiammatori comuni agli stessi. Inoltre, importante sembra essere il contributo dei biofilm associati ai calcoli prostatici. La grande maggioranza dei calcoli è composta da fosfato trisodico e carbonato di calcio (idrossiapatite) prodotti dalla precipitazione dei loro componenti provenienti dalle secrezioni prostatiche[71]. Studi sperimentali sullo sviluppo dei biofilm hanno dimostrato come l'interazione dei batteri con una superficie solida permetta agli stessi di ancorarsi ad essa e di secernere un polisaccaride idratato e una proteina di matrice, con i quali circondano la

colonia batterica, costituendo così il biofilm[72]. Questa struttura tridimensionale, funzionando come una fonte cronica di infezione, diminuisce l'efficacia della terapia antibiotica proteggendo i patogeni dall'ingresso dei farmaci. Inoltre, il biofilm è un ambiente idoneo allo scambio di materiale genetico fra batteri[73,74,75].

Il tipo e la prevalenza dei patogeni residenti nei biofilm variano in modo considerevole. Oltre ai batteri Gram-negativi *E.coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Proteus* spp., *Serratia* spp*. o P. aeruginosa* (15-75%), i biofilm ospitano cocchi Gram-positivi quali *Enterococcus faecalis* (14-58%) e varie specie appartenenti al genere *Staphylococcus* (36-46%), rappresentato spesso dalle specie CoN (coagulasi-negative). Benché questi ultimi non siano da tutti qualificati come specifici agenti infettivi a livello prostatico, i componenti polisaccaridici da essi prodotti sono chiaramente coinvolti nell'adesione a materiali estranei (p. es. i calcoli) e nella diminuita sensibilità alle terapie antimicrobiche. La crescente incidenza di *Enterococcus* spp*.* nelle colture prostatiche sostiene queste evidenze[3].

Nell'infezione prostatica, l'interazione tra i patogeni e il tessuto prostatico avviene in più fasi (tra cui individuiamo il legame reversibile, il legame irreversibile e la maturazione del biofilm) e richiede un tempo relativamente lungo, il che rispecchia il tempo impiegato dall'infezione iniziale per manifestare i sintomi clinici della sindrome. Questo può in parte spiegare alcuni fenomeni osservati nelle CBP, quali la riduzione della risposta alla terapia nel tempo e le variazioni nei tassi di resistenza agli antibiotici. Quest'ultimo fenomeno può svolgere un ruolo importante nelle ricadute della malattia, specialmente nei pazienti affetti da CBP per lunghi periodi di tempo. Va notato che durante i tre mesi teoricamente necessari a certi patogeni per attenuare l'attività antibiotica di un agente antimicrobico, è possibile rilevare l'insorgenza di diverse mutazioni batteriche che promuovono la resistenza agli antibiotici[76]. Pertanto, come conseguenza dell'ampio e talvolta indiscriminato uso di una varietà di agenti antimicrobici, molti batteri diventano resistenti a molteplici antibiotici e lo spettro di resistenza da essi acquisito è ampio quanto la varietà di farmaci utilizzati. I batteri possono acquisire resistenza con modalità verticale, ossia attraverso mutazioni genetiche poi trasmesse alla progenie. In alternativa, i

determinanti genetici di resistenza possono essere trasferiti orizzontalmente a batteri componenti la stessa colonia o ad altre popolazioni di diversi batteri[77,78].

Come accennato in precedenza, l'infiammazione/ infezione della ghiandola prostatica causata dal reflusso delle urine vescicali è un meccanismo causale che è stato dimostrato in modelli sperimentali[79]. La causa più comune di reflusso è l'ostruzione urinaria e la stasi, spesso causate dall'iperplasia prostatica o dalla *vescica neurologica* (di tipo spastico). Non è ancora noto se le secrezioni prostatiche possano creare condizioni ambientali che favoriscono lo sviluppo dell'infezione cronica. La litogenesi spesso associata all'iperplasia prostatica è anche associata all'ostruzione dei dotti ghiandolari a causa della compressione esercitata dai noduli iperplastici sulle strutture prostatiche[80]. La presenza di ossalati e urato come componenti di alcune e più rare forme di calcoli prostatici suggerisce il coinvolgimento dell'urina nella patogenesi della litiasi prostatica e collega le due precedenti teorie patogeniche ad almeno il gruppo di pazienti con ipertrofia prostatica. Man mano che gli adenomi crescono nella parte interna della ghiandola, spostano il normale tessuto prostatico e comprimono i dotti prostatici presenti tra l'uretra e la capsula, impedendo il drenaggio della secrezione prostatica e creando così una condizione di stasi. Tuttavia, la condizione necessaria per lo sviluppo di infezione è la colonizzazione batterica delle porzioni luminali di dotti e ghiandole. Studi sperimentali hanno dimostrato che condizioni quali l'ostruzione contribuiscono allo sviluppo del biofilm indipendentemente dalla presenza o assenza di calcoli[81].

L'infezione della prostata attraverso la via ascendente uretrale - che può verificarsi nel contesto del rapporto sessuale - è considerata la causa più comune di infezione genitale. Tuttavia, un'infezione opportunistica ascendente da sola non è sufficiente a creare le condizioni per lo sviluppo della prostatite cronica. È infatti necessaria la compartecipazione di uno o più fenomeni ausiliari sopra descritti (litiasi, ostruzione, compressione, stasi). Benché la litiasi sia considerata il fattore maggiormente predisponente all'infezione cronica (ed è in effetti collegata al verificarsi di recidive),[80,82,83] una ricerca mirata allo studio di questo fenomeno non ha

trovato una correlazione significativa tra la presenza di prostatite clinica e l'infiammazione cronica. Al contrario, la prostatite clinica era correlata al volume della prostata e alla gravità dei sintomi[79].

La disbiosi (o disbatteriosi) uretrale è un altro meccanismo ipotetico alla base della patogenesi delle CBP, della farmacoresistenza acquisita dai patogeni causativi e della propensione delle stesse CBP alle frequenti recidive[80,84]. Numerose ricerche sono in corso per sondare l'ipotesi che alterazioni di una normale popolazione microbica (microbiota) uretrale possano rappresentare eventi scatenanti l'infezione prostatica acuta o cronica o, in alternativa, possano favorire lo sviluppo di uno stato infiammatorio cronico che rappresenterebbe un terreno fertile per lo sviluppo successivo del processo infettivo[85,86].

La responsabilità della popolazione microbica uretrale è stata però smentita in successivi lavori, che dimostrano che la concentrazione di microrganismi e il numero di specie sono significativamente più alti nel seme che nelle urine. Pertanto, la maggior parte dei microrganismi nel seme proviene dal tratto genitale superiore. È stato dimostrato che vescicole seminali, prostata e testicoli hanno un unico microbioma. I microrganismi possono arrivare nel seme per via ematogena o linfatica dall'intestino e dalla bocca o attraverso la circolazione del sangue.

Notevolemente, nel seme di pazienti con prostatite sono presenti meno Lattobacilli rispetto al seme dei sani, dove sono preponderanti, e i Proteobacteria (Gram-) costituiscono la maggioranza dei batteri. È stata anche dimostrata una correlazione fra provenienza dei batteri ed età dei pazienti. Nei soggetti più giovani prevalevano i batteri di origine vaginale e nei pazienti più anziani i batteri ambientali, presumibilmente in relazione alla diversa attività sessuale. La disbiosi è la causa primaria della prostatite e gli antibiotici potrebbero essere il fattore di rischio scatenante. Inoltre, questi autori ritengono che la responsabilità non sia a carico di un singolo microrganismo, ma di una comunità di batteri, in cui anche i commensali possono diventare patogeni in presenza di altri batteri. Questo mette in discussione la distinzione fra "patogeni riconosciuti" e "patogeni probabili", fra i quali l'unico dato diverso è la frequenza di isolamento[87,88,89].

L'infiammazione prostatica prolungata, non completamente trattata e/o riccorente porta alla formazione di un deposito eccessivo di collagene, sintetizzato dai tessuti per creare un rivestimento protettivo in reazione all'insulto flogistico. L'infiammazione può causare quindi fibrosi tissutale e favorire la rigidità uretrale, alterazioni responsabili a loro volta di stasi e infezioni genito-urinarie[90]. Quanto descritto sopra innesca un circolo vizioso che spiega il fenomeno delle frequenti recidive di malattia nel caso delle CBP, ma anche, per un meccanismo analogo, delle forme non batteriche (CP/CPPS).

La frequenza degli episodi di recidiva varia tra i pazienti affetti da CBP. Sebbene le ragioni di tale variabilità rimangano sconosciute, è possibile che il verificarsi delle crisi ricorrenti possano dipendere dai meccanismi di difesa dell'ospite. Kamalov e collaboratori hanno studiato lo stato immunologico di pazienti con CBP e hanno individuato l'esistenza di variazioni marcate a carico di parametri indicativi di disfunzione del sistema immunitario, quali ad esempio la riduzione dei livelli di interferone alfa e gamma, la diminuzione della funzione dei neutrofili e l'aumento della concentrazione di immunoglobuline IgA, IgG e IgM[91]. Degni di nota sono anche gli studi di Skerk e colleghi, che hanno correlato i livelli di IgA con i parametri dello sperma in pazienti con prostatite da *Chlamydia trachomatis*[92].

Novikov e collaboratori hanno riscontrato alterazioni a livello degli interferoni naturali in pazienti con CBP[93]. Gli interferoni, citochine secrete dalle cellule del sistema immunitario (l'interferone beta è prodotto dai fibroblasti, l'interferone gamma dai linfociti T attivati) in risposta alle infezioni, mediano la risposta infiammatoria e attivano le cellule *natural killer* e i macrofagi al fine di distruggere sia le cellule infette da virus sia le cellule che si moltiplicano in modo incontrollato. Poiché gli interferoni operano a concentrazioni molto basse, è probabile che fluttuazioni dei livelli di tali citochine siano associate a recidive di prostatite cronica. Oberley e colleghi hanno dimostrato che che il surfattante polmonare D (SPD), coinvolto nei meccanismi di difesa del polmone, è prodotto anche dalla prostata umana e svolge un ruolo nelle difese immunitarie a livello della ghiandola. Studi *in vitro* hanno anche mostrato che i livelli di SPD aumentano localmente in caso di infezione batterica. È quindi probabile che la ridotta

produzione di SPD possa contribuire in qualche modo allo sviluppo della prostatite cronica[94].

Fra i fattori eziologici di malattia va anche ricordato che microrganismi "non coltivabili", anaerobi, e batteri Gram-positivi, che formano la normale popolazione microbica dell'uretra anteriore, possono, in certe condizioni, diventare agenti patogeni della prostatite cronica[95].

Infine, non si possono escludere dall'insieme dei fattori scatenanti le CBP alterazioni del profilo ormonale, analogamente a quanto accade alle donne, maggiormente predisposte alle cistiti dopo l'entrata in menopausa. A questo proposito, uno studio di Vakina e colleghi ha riscontrato differenze nei livelli di testosterone e DHEA-S, correlate alla gravità della disfunzione erettile in casi di prostatite cronica[96].

Certi studi hanno rinvigorito il dibattito sugli effetti del testosterone sulla prostatite cronica/sindrome del dolore pelvico cronico (CP/CPPS). Notevolemente, si è dimostrato che il testosterone possa sopprimere l'invasione e la colonizzazione uropatogena di Escherichia coli all'interno delle cellule della prostata e inibisce le risposte infiammatorie attraverso la via di segnalazione JAK/STAT-1[97,98].

2.3.-PROSTATITE CRONICA (NON BATTERICA) - SINDROME DEL DOLORE PELVICO CRONICO (categoria III).

Le cause della prostatite cronica (abatterica) - sindrome del dolore pelvico cronico (sindrome dolorosa pelvica cronica) (CP/CPPS, categoria III, NIH-NIDDK) non sono state ancora completamente identificate. La scoperta una vasta gamma di condizioni coesistenti e di fattori predisponenti a questa sindrome sottolinea la mancanza di comprensione a tutt'oggi di questo complesso fenomeno[99]. Fattori quali l'età, il fumo, il consumo di alcol, alti livelli di colesterolo e i livelli inferiori di istruzione sono stati associati ad un aumento del rischio di malattia[84,100,101,102]. Tuttavia, un quadro fisiopatologico simile a quello della prostatite cronica batterica non può essere escluso dallo spettro delle cause delle forme iniziali di CP/CPPS. Per esempio, anche nel caso delle CP/CPPS la litiasi sembra contribuire allo sviluppo dell'infiammazione locale e della sintomatologia[103]. Studi di anatomia patologica hanno dimostrato che le cavità circostanti i calcoli

prostatici possono essere di dimensioni e forma diverse, ma sono sempre caratterizzate dalla presenza di infiltrati linfocitari. L'effetto corrosivo meccanico e chimico dei calcoli prostatici e la conseguente ritenzione di prodotti di secrezione sembrano svolgere un ruolo importante nelle alterazioni della ghiandola in direzione della flogosi cronica[84,104,105]. Tuttavia, la litiasi non è un elemento indispensabile, specifico o patognomico della prostatite, essendo un reperto molto frequente dell'ecografia della prostata, riscontrato anche in soggetti sani.

Evidenza dell'origine autoimmune della CP/CPPS fornisce la dimostrazione che le cellule stromali della prostata umana possono agire come cellule presentanti l'antigene e non solo sono in grado di attivare i linfociti T CD4(+), ma possono anche produrre IL-12 e IL-23, che sono citochine chiave per l'induzione delle cellule Th1 e Th17[106].

Si sospetta anche che la presenza di urina -pur sterile- nelle ghiandole prostatiche porti a una forma di infiammazione chimica. Questa opinione è supportata da studi di Kirby et al. e Persson et al., che hanno dimostrato la presenza di reflusso di urina nei dotti prostatici in soggetti con prostatite non batterica cronica sintomatica, ma non in gruppi di controllo asintomatici[107,108]. Non si può neanche escludere una causa corrispondente a quella della forma non eosinofila della prostatite granulomatosa non specifica, che costituisce un processo autoimmune (reazione del tipo “da corpo estraneo” del tessuto prostatico al fluido prostatico).

È anche caratteristico che molte persone con prostatite sono più inclini alle allergie. Di conseguenza, la CP/CPPS può rappresentare un'infiammazione di tipo autoimmune formatasi a seguito di una precedente infezione microbica[84].

Dimitrakov e collaboratori hanno studiato l’ipotesi che implica la presenza di una disfunzione endocrina alla base della patogenesi delle CP/CPPS, misurando le concentrazioni di 12 steroidi in un piccolo numero di pazienti e di soggetti sani (gruppo di controllo). È stata osservata una ridotta attività dell'enzima CYP21A2 (P450c21), che converte il progesterone in corticosterone e il 17-idrossiprogesterone in 11-deossicortisolo. In realta, questi risultati suggeriscono che alterazioni del quadro biologico-ormonale possano anche predisporre alle CP/CPPS92[109].

Fra gli agenti eziologici delle CP/CPPS sono state anche implicate infezioni originarie acute o subacute causate da microrganismi non comuni o da virus, traumi (infiammazione asettica) e lesioni croniche o prolungate perineali o pelviche causate dall'infiammazione evocata da cause fisiche volontarie (per esempio microtraumi sportivi da bicicletta, equitazione) o da cause fisiche involontarie[84,110,111,112,113,114]. Nel primo caso si tratta probabilmente di casi di prostatite batterica cronica (o prostatite cronica causata da protozoi, miceti o virus) non correttamente diagnosticata, che sono classificati per errore come CP/CPPS in presenza di colture microbiologiche presunte negative (falsi negativi). Nel resto dei casi, il contesto in cui si verifica la sindrome denominata CP/CPPS include sia la prostata come punto di partenza della malattia, sia organi e tessuti adiacenti quali la vescica, il retto, la muscolatura e l'innervazione pelvica, tutti potenzialmente coinvolti nelle manifestazioni cliniche della sindrome stessa[115].

Un meccanismo complesso, nel quale intervengono fattori endocrini, nervosi, immunitari e psicologici è stato recentemente proposto per spiegare la fisiopatologia delle CP/CPPS. Secondo questo modello, mutazioni a livello dei recettori degli androgeni nelle cellule ghiandolari prostatiche porterebbero a una diminuzione delle concentrazioni intra-prostatiche di testosterone. Questa riduzione favorirebbe l'innesco della flogosi locale e provocherebbe una conseguente risposta autoimmune, caratterizzata da un aumento del rilascio di citochine pro-infiammatorie quali IFN-γ, IL-6, IL-8, TNF-α, e da una diminuzione del rilascio di citochine anti-infiammatorie quali l'IL-10. L'espansione dell'infiammazione limiterebbe ulteriormente la concentrazione di testosterone, inibendo l'attività del nerve growth factor. L'infiammazione neurogenica così innescata sarebbe aggravata dal carico psicologico del paziente[114].

Conclusioni - Campi di riflessione

Si ritiene che nelle prostatiti croniche le principali vie di infezione siano quella uretrale ascendente o quella provocata dal reflusso di urina vescicale infetta attraverso i dotti prostatici[116]. Le vie meno frequenti per l'infezione sono ritenute essere quella trans-tissutale (transito di patogeni dalla mucosa rettale), e quelle linfatica ed ematica. Nel caso dei pazienti più

giovani, la via più probabile alla base dello sviluppo della prostatite è quella uretrale (ascendente).

Le cause più comuni di uretrite sono le infezioni da Chlamydia trachomatise da *Neisseria gonorrhoeae*, seguite in ordine di frequenza da *Mycoplasma genitalium* e *Ureaplasma urealyticum*. Questi microrganismi sono stati anche isolati in campioni di secreto prostatico, di urine postmassaggio o di sperma, ma meno frequentemente rispetto a *Escheria coli*, patogeno notoriamente non responsabile di uretriti[117]. Sono in corso indagini per studiare se l'infiammazione uretrale non trattata da *Neisseria gonorrhoeae*, da *Chlamydia trachomatis* e Micoplasmi possa costituire un ambiente idoneo a promuovere l'infezione alla prostata da parte di altri microrganismi.

Nei pazienti più anziani, la causa più probabile di prostatite è il reflusso di urina infetta attraverso i dotti prostatici. Nell'ipertrofia prostatica sono comuni lesioni anatomiche che, alterando il flusso urinario, favoriscono processi di stasi, di reflusso, di alterazioni della laminarità/turbolenza del flusso urinario, o la formazione di calcoli prostatici. Benché non sia noto se i calcoli prostatici siano il risultato di processi infiammatori a carico della prostata, la loro colonizzazione da parte di patogeni, con formazione di biofilm, rende virtualmente impossibile sradicare completamente l'infezione microbica, che potrebbe rappresentare un primo stadio patogenetico delle CP/CPPS. L'associazione causale della prostatite con l'ipertrofia benigna rimane poco chiara e alcuni dei sintomi dell'una possono essere visti come manifestazioni cliniche dell'altra[7,118]. La prostatite cronica coesiste molto spesso con l'ipertrofia prostatica: la presenza di elementi di infiammazione cronica e acuta è riscontrata fino al 61% dei preparati istologici ricavati da interventi di resezione (TURP, HOLEP, ecc.). Nelle preparazioni tissutali ricavate da soggetti più giovani, l'infiammazione cronica è invece documentata in meno del 5% dei casi[119].

Pertanto, ricerche approfondite sono necessarie per verificare se l'ostruzione da ipertrofia prostatica rappresenti un fattore determinante nella patogenesi delle CP/CPPS.

Come ultimo spunto di riflessione, va considerato il fatto che la presenza o assenza di leucociti nei campioni prostata-specifici, che determina la suddivisione delle CP/CPPS nelle forme di tipo IIIa ("infiammatorie") o IIIb ("non infiammatorie"), rende difficile il considerare queste diverse manifestazioni patologiche come aspetti di una singola entità "CPPS"[120]. Inoltre, certi casi di prostatite batterica cronica causata da organismi Gram-positivi (diversi dagli Enterococchi), protozoi, miceti o virus si classificano per errore come CP/CPPS in presenza di colture microbiologiche presunte negative (ma non sterili). Gli argomenti contro la patogenicità di tali organismi si basano principalmente su tre fatti. In primo luogo, alcuni batteri Gram-positivi risiedono normalmente in una parte specifica del corpo costituendo la cosiddetta flora residente, e di solito non causano malattie, in secondo luogo la rarità della reazione leucocitica concomitante nell'EPS (che si verifica sempre in presenza di Gram-negativi nell'EPS) e terzo la mancanza di documentazione di infezioni ricorrenti delle vie urinarie[121].

Magri e collaboratori hanno scoperto che pazienti appartenenti al sottogruppo IIIa presentavano segni e sintomi più gravi (p.es. punteggi più alti del questionario NIH-CPSI, punteggi inferiori nel questionario sulla qualità della vita, sintomatologia dolorosa più grave, flusso urinario di picco più basso, ecc.) rispetto ai pazienti con CP/CPPS-IIIb[122]. Pertanto, le sottocategorie CP/CPPS possono rappresentare due stati patologici distinti o, in alternativa, due diversi stadi evolutivi dello stesso stato patologico, riscontrati a tempi diversi o alternantisi periodicamente.

2.4.-PROSTATITE INFIAMMATORIA ASINTOMATICA (categoria IV)

La prostatite infiammatoria asintomatica (AIP, categoria IV, NIH-NIDDK) è diagnosticata in pazienti che non lamentano una sintomatologia dolorosa o fastidio al tratto genito-urinario, alla minzione e/o all'eiaculazione. La AIP è solitamente diagnosticata durante la valutazione di altri problemi del tratto genito-urinario, quali la biopsia prostatica in presenza di livelli elevati di antigene prostatico specifico (PSA). Altri pazienti asintomatici sono sottoposti a valutazione clinica per infertilità. Concentrazioni eccessive di leucociti nel liquido seminale sono un riscontro

comune in tali pazienti. Benché questi pazienti non lamentino dolore genito-urinario, si può riscontrare leucocitosi nel liquido seminale, nelle secrezioni prostatiche espresse o nelle urine post-massaggio. Dikov e collaboratori hanno demostrato che esiste un legame tra la quantità dei linfociti intraepiteliali, il grado di gravità e la localizzazione della prostatite di categoria IV. Secondo questi ricercatori, AIP è un processo infiammatorio cronico e dinamico che colpisce l'intera ghiandola prostatica. Percio l'aumento del numero di IEL suggerisce il carattere immunitario o autoimmune dell AIP[123]. Dall'altra parte, Gong e collaboratori hanno osservato che i livelli medi di Zn, Ca, Mg erano significativamente più bassi nell'EPS dei pazienti con prostatite di categoria IV rispetto ai controlli sani[124]. Altri ricercatori suggeriscono che la microflora seminale causa la AIP[125,126].

Nessun trattamento è richiesto per questa tipologia di prostatite. Alcuni sottopongono pazienti con AIP e sterilità attribuita all'infiammazione prostatica a terapia con antibiotici e/o antinfiammatori, sebbene non vi sia evidenza clinica che documenti l'efficacia di tali approcci di tipo empirico.

Classificazione delle Prostatiti secondo i criteri del National Institute of Healt – National Institute of Diabety es and Digestive and Kidne Diseases (NIH -NIDDK)

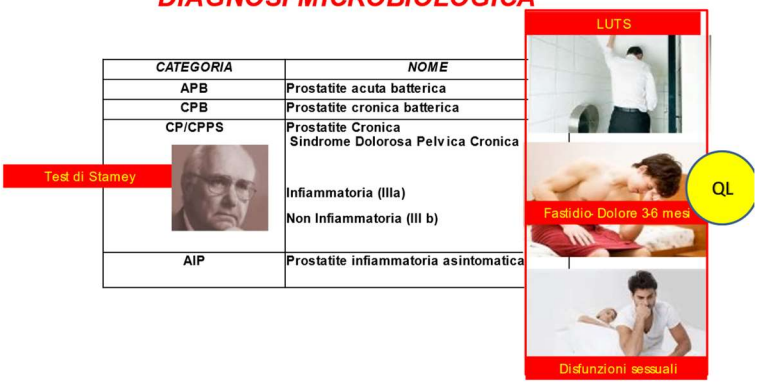


Tabella 2: *Microrganismi patogeni riconosciuti come causa delle prostatiti*[127]

Agenti patogeni riconosciuti internazionalmente:
Escherichia coli
Klebsiella spp.
Proteus mirabilis
Enterococcus faecalis (e Enterococcus faecium)
Pseudomonas aeruginosa
Agenti patogeni probabilmente implicati nelle prostatiti, ma non universalmente riconosciuti:
Staphylococcus aureus
Staphylococcus spp.
Streptococcus spp.
Chlamydia trachomatis
Ureaplasma urealyticum
Micoplasmi genitali
Altre Enterobacterales (p. es. Enterobacter spp.*, Morganella Morganii)*
Corynebacterium spp.

3.-INQUADRAMENTO CLINICO

La **prostatite batterica acuta** si manifesta con segni di infiammazione locale (dolore nella zona della prostata) o dolore più esteso ad altri distretti della regione pelvica e con sintomi di infezione sistemica: febbre, brividi, malessere generale[128,129,130,131]. Quanto sopra è accompagnato da una intensa sintomatologia irritativa minzionale, spesso accompagnata anche da segni e sintomi di tipo ostruttivo. La prostata è estremamente dolorosa alla palpazione (da eseguirsi con cautela) e la ghiandola può essere calda e avere una consistenza soffice. In presenza di ostruzione la vescica può essere dilatata e dolorosa oppure avvertibile durante la palpazione [128,129,130,131].

La **prostatite cronica batterica** si manifesta in due forme principali. La *prima* è costituita da episodi acuti ricorrenti caratterizzati da disfunzione

urinaria e/o fenomeni ostruttivi. Questi episodi sono separati fra loro da periodi di riposo/remissione, durante i quali il paziente è asintomatico. Possono coesistere lieve sintomatologia irritativa o ostruttiva e dolore che varia quanto a localizzazione e intensità[3,131,132,133]. La palpazione può essere normale o richiamare alcune caratteristiche della prostatite acuta (prostata congesta, soffice, ecc.). La *seconda forma* è caratterizzata da dolore pelvico, sintomi e disturbi urinari (30-40%), e problemi di erezione e eiaculazione (20-30%). Il dolore pelvico che caratterizza questa forma si trova nella zona della prostata ma anche in vari altri siti come il perineo, lo scroto, il pene o la vescica (Tabella 3). Raramente la prostatite cronica può essere associata a febbre prolungata. Di solito, il tempo fra l'esordio dei sintomi alla diagnosi varia da uno a tre mesi. La palpazione è normale nella maggior parte dei casi ma talvolta mostra una prostata gonfia e indurita, che in alcuni casi potrebbe fare sospettare la presenza di neoplasia[3,131,132,133].

La prostatite cronica (abatterica) - sindrome del dolore pelvico cronico, la forma più comune di prostatite (l'incidenza è circa 8 volte rispetto alla CBP), si manifesta come una combinazione di prostatite lieve, con sintomatologia irritativa o ostruttiva, e dolore sia alla prostata sia in vari altri siti quali il perineo, lo scroto, il pene o la vescica (Tabella 3). L'intensità del disagio può inizialmente essere lieve e aumentare gradualmente nel corso di un periodo superiore a tre mesi. Nel 50% dei casi coesiste una disfunzione sessuale[132,133,134]. I sintomi a volte persistono cronicamente e a volte scompaiono, per riapparire periodicamente. L'esame microbiologico dei campioni di urina post-massaggio e secreto prostatico non è positivo.

Come già accennato, la **prostatite infiammatoria asintomatica** non presenta un quadro sintomatologico particolare ed è spesso diagnosticata casualmente nel corso di esami bioptici o nello studio dell'infertilità maschile[131,134,135].

***Tabella 3**: Localizzazione del dolore nelle sindromi da prostatite*

1. Prostata e perineo (35-46%)
2. Scroto e testicoli (30-39%)
3. Pene (6-10%)
4. Vescica e area pelvica pubica (6-10%)
5. Colonna lombare (2-4%)

4.-DIAGNOSI E VALUTAZIONE DEL DECORSO DI MALATTIA

Ricordiamo che la diagnosi clinica (fastidio-dolore da 3-6 mesi) e microbiologica (Test di Stamey e Meares), permettono una classificazione della prostatite e conseguentemente programmare un adeguato trattamento farmacologico. Inoltre il "concetto di diagnosi clinica-microbiologica", mi permette di: scientificamente "parlare" linguaggio" comune, "standardizzare" le metodiche cliniche-microbiologiche. Ricordiamo che le Linee Guida EAU, non consigliano un preciso algoritmo diagnostico, ma forniscono solo delle raccomandazioni e l'esperienza personale.

4.1.-Diagnosi microbiologica

4.1.1 Test di Meares-Stamey

La diagnosi della prostatite batterica acuta è semplice in quanto si basa su criteri oggettivi come la febbre, la sintomatologia tipica del malessere febbrile e la presenza di leucociti e microrganismi nei campioni di urina vescicale. Il massaggio prostatico è sconsigliato.

Benché la diagnosi di prostatite cronica batterica si basi su criteri altrettanto oggettivi, essa presenta spesso maggiori difficoltà.

Forse il test più importante nella valutazione di un paziente con prostatite cronica consiste nella metodica descritta da Meares e Stamey (test "dei 4 bicchieri"), che comprende la coltura batterica quantitativa e il test di sensibilità (antibiogramma) delle urine di primo mitto (VB1), di mitto

intermedio (VB2) e post-massaggio prostatico (VB3), a cui si aggiunge la coltura delle secrezioni prostatiche espresse durante il massaggio stesso (EPS)[131,135,136]. La presenza di patogeni nei campioni più specificamente prostata-specifici (EPS e VB3) è indicativa di CBP di categoria II, ed è di ausilio nella diagnosi differenziale delle CP/CPPS. Inoltre, la presenza di leucociti in EPS e in VB3 indica la presenza di prostatite cronica. La presenza di un elevato numero di leucociti, la compresenza con essi di macrofagi contenenti materiale lipidico (corpi ovali, *fat oval bodies*) e l'aumento del pH delle secrezioni prostatiche (che sono normalmente acide) sono elementi diagnostici indicativi della presenza di prostatite cronica[132].
Va notato che in un numero significativo di pazienti non si ottiene l'espressione delle secrezioni prostatiche durante l'esame di Meares-Stamey. In questi casi la la diagnosi di prostatite cronica batterica si basi su la presenza di patogeni nel VB3[3,136].

L'esame microscopico e la coltura del liquido seminale/eiaculato totale sono anche utilizzati per diagnosticare la prostatite cronica batterica e abatterica. L'esame ha una sensibilità del 45% e una specificità del 94%[137].
L'esame microbiologico e microscopico delle urine pre- (VB2) e post-massaggio prostatico (VB3, 10 mL) (test "dei 2 bicchieri") è una versione semplificata del test di Meares-Stamey. L'esame è considerato positivo se viene identificato un microrganismo nel campione post-massaggio (VB3). La specificità di questo metodo è pari al 91%, paragonabile a quella del test di Meares-Stamey[138].

Magri e collaboratori riferiscono che l'aggiunta al test di Meares-Stamey dell'esame microscopico e microbiologico del seme ottenuto dopo il campione VB3 (test "a 5 bicchieri") aumenta la sensibilità dell'esame rispetto a quella dei test a 2 e a 4 bicchieri[139].
È opinione condivisa che i microrganismi responsabili di infezioni sessualmente trasmissibili (IST) possano anche essere causa di prostatite. Pertanto, certi ricercatori suggeriscono la combinazione della coltura batterica quantitativa delle urine con la coltura del eiaculato totale[140,141,142].
Il test di scelta per le infezioni da *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis* e Micoplasmi genitali è ormai considerato il test di amplificazione genica, dotato di elevata sensibilità e

specificità, e validato per tutti i campioni biologici. Sono disponibili test molecolari in formato mutiplex, che permettono la simultanea determinazione di tutti gli agenti in un'unica seduta[42,143,144,145,146].

Per la diagnosi definita della prostatite cronica abatterica del tipo infiammatorio (CP/CPPS di tipo IIIa), la presenza di 10-20 leucociti nel campione EPS o la presenza in VB3 di leucociti in quantità 10 volte superiore rispetto ai campioni VB1 o VB2 è considerata patognomonica. Tuttavia, la presenza di un numero aumentato di leucociti nei campioni EPS o VB3 è spesso sufficiente per effettuare una prima diagnosi. Nella prostatite cronica abatterica tipo non infiammatorio (CP/CPPS di tipo IIIb) non si trovano né leucociti né batteri nei campioni EPS o VB3[132,135].

In generale, per diagnosticare il tipo non infiammatorio (tipo IIIb) della prostatite cronica-sindrome da dolore pelvico cronico (CP/CPPS), è necessario escludere altre condizioni patologiche del tratto urinario inferiore che presentino una sintomatologia simile o sovrapponibile. Tuttavia, va sottolineato che il punto di partenza per studiare i problemi associati alle sindromi da prostatite resta la coltura dei campioni di urina e delle secrezioni prostatiche espresse, ottenuti mediante test dei 4 o 2 bicchieri, (preferibilmente seguite dalla coltura dell'eiaculato totale), nonché la palpazione della prostata (Tabella 4). Nessun ulteriore *screening* fa parte dell'approccio diagnostico raccomandato della prostatite[135,147].

Figura 2a: Il test di Stamey: Procedura ed interpretazione

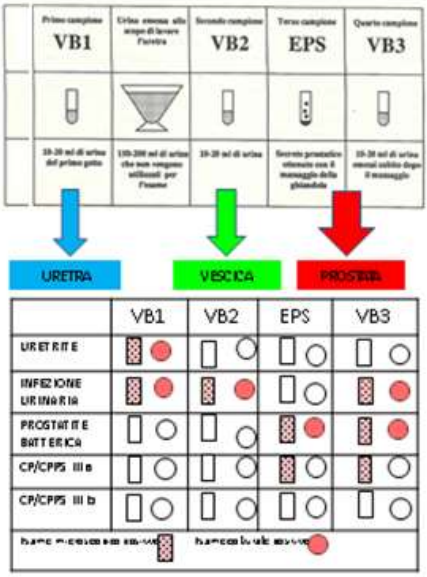


Figura 2b: *Il test di Stamey plus LS*

Test di Meares e Stamey+ LS

(test dei 5 bicchieri)

METODICA DI RACCOLTA DEI CAMPIONI

Primo campione VB1	Urina emessa allo scopo di lavare l'uretra	Secondo campione VB2	Terzo campione EPS	Quarto campione VB3	Quarto campione LS
10-20 ml di urina del primo getto	150-200 ml di urina che non vengono utilizzati per l'esame	10-20 ml di urina	Secreto prostatico ottenuto con il massaggio della ghiandola	10-20 ml di urina emessi subito dopo il massaggio	Liquido seminale ottenuto per masturbazione

COME ESEGUIRE IL MASSAGGIO PROSTATICO:

Per comprendere le modalità con cui bisogna eseguire il massaggio prostatico, bisogna menzionare la struttura microscopica-strutturale della ghiandola.

La prostata è formata da 30-50 ghiandole tubuloalveolari ramificate (con una organizzazione che ricorda quella di un grappolo d'uva e/o di un corallo), che si aprono mediante 15-30 dotti escretori nell'uretra prostatica, prevalentemente in corrispondenza della parete posteriore, ai lati del collicolo seminale.

Ciascuna ghiandola ha nel complesso una forma irregolarmente conica, a base periferica e apice rivolto verso l'uretra, ed è separata dalle ghiandole contigue mediante robusti setti fibromuscolari.

Questi dotti escretori muniti di diverticoli tubulari e con lume molto ampio, sono parzialmente o totalmente ripieni di secreto prostatico.

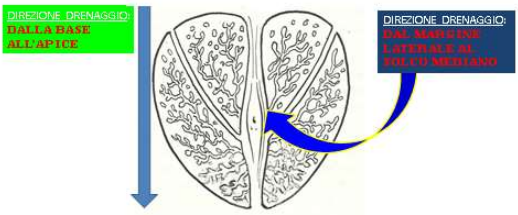
-METODO:

il paziente si prepara chinandosi in avanti, appoggiando i suoi gomiti sul lettino e divaricando le ginocchia. Il medico previa lubrificazione, inserisce dolcemente e delicatamente il dito indice nel canale rettale.

Quindi massaggia delicatamente l'organo dalla base all'apice, e dal margine laterale al solco mediano, aumentando progressivamente la pressione dell'indice.

Prima di procedere al massaggio, è indispensabile palpare la prostata rilevando forma, dimensioni, consistenza, mobilità e massa.

Importante è pure l'anamnesi, in quanto dobbiamo verificare eventuali terapie con anticoagulanti, che unitamente alle infezioni rappresentano delle controindicazioni per il pericolo di ematomi perineali e/o sepsi urinarie.



4.1.2 - Confronto con altri metodi diagnostici

È stato dimostrato che i valori intra-prostatici dell'enzima lattato deidrogenasi (LDH) sono spesso aumentati nelle prostatiti croniche[148]. Tuttavia, questo marcatore è privo di specificità. Alcune citochine, tra cui l'interleuchina (IL)-1ß e il fattore di necrosi tumorale (TNF)-α possono essere dosate nelle secrezioni prostatiche (EPS), mentre il fattore C3 del complemento e l'elastasi polimorfonucleare (PMN) sono dosati nell'eiaculato[149,150]. In realta, questi esami sono solo di interesse per la ricerca.

L'ecografia transrettale (TRUS) può mostrare microlitiasi nella prostata e dilatazione delle vescicole seminali, mentre nelle infezioni persistenti può essere raramente accertata la presenza di ascessi. Tuttavia, l'ecografia non fornisce prove cliniche di infezione della prostata; il suo utilizzo è quindi solo complementare nella diagnosi delle prostatiti[151].

La biopsia prostatica non è un esame raccomandato per la diagnosi di prostatite. In modo simile, la misurazione del PSA libero e totale non aggiunge informazioni diagnostiche particolari, se non l'evidenza di uno stato di sofferenza del tessuto prostatico (il PSA non è un marker tumorale specifico), quando si sospetta la presenza di una prostatite. Il PSA viene utilizzato come screening nei pazienti asintomatici mentre può essere utilizzato per motivi diagnostici nei pazienti sintomatici. È interessante notare che i valori di PSA possono aumentare sia nelle prostatiti sintomatiche che nelle prostatiti asintomatiche. Nella prostatite batterica acuta, al termine di una terapia antimicrobica di 4 settimane, i valori di PSA possono decrescere e normalizzare nel 45% dei pazienti, mentre nel restante 55% sono necessari almeno 3 mesi per far tornare il PSA ai livelli originali[152]. Il periodo di tempo necessario per normalizzare i valori di PSA nella maggior parte (circa il 60%) dei pazienti con prostatite cronica batterica (CBP) o abatterica (CP/CPPS) si aggira attorno alle 10 settimane[153].

***Tabella 4**: Controllo obbligatorio, raccomandato, opzionale*

CONTROLLO OBBLIGATORIO
Anamnesi del paziente
Test di Meares-Stamey (dei 4 bicchieri) o test Pre- e Post-massaggio (PPMT, dei 2 bicchieri), con coltura microbiologica dei campioni VB1, VB2, VB3 ed EPS (o dei soli VB2 e VB3 nel caso del PPMT), conta batterica, identificazione dei patogeni e test di sensibilità ai farmaci antibatterici. **Si pone diagnosi di prostatite quando la conta batterica nei campioni VB3 e/o EPS è superiore** di un logaritmo **alla conta batterica dei campioni VB1 e VB2.**
CONTROLLO RACCOMANDATO
Somministrazione del questionario NIH-CPSI (Indice dei sintomi della prostatite cronica) e IPOINT-UPOINTS
Uroflussimetria
Determinazione ecografica del residuo post-minzionale
Esame citologico delle urine
CONTROLLO OPZIONALE
Somministrazione dei questionari IPSS, IIEF, PEDT
Esame microbiologico dell'eiaculato totale
Analisi citologica dell'eiaculato totale
Esame microbiologico del secreto uretrale per la ricerca di microrganismi causa di infezioni sessualmente trasmesse
Studio urodinamico - videourodinamica (compresa l'elettromiografia del flusso)
Cistoscopia
Imaging pelvico (ultrasuoni, tomografia computerizzata o risonanza magnetica)
Dosaggio dell'antigene prostatico specifico (PSA)

***Tabella 5**:* Utilita' dei questionari clinici

I questionari clinici sono utili in quanto permettono di:
-quantificare oggettivamente la sintomatologia clinica, e conseguentemente valutare l'efficacia della terapia farmacologica,
-valutare oggettivamente nel tempo la sintomatologia (follow up),
-comparare con criteri univoci studi epidemiologici e/o scientifici.

Figura 3: Questionari clinici autosomministrati e compilati dal paziente con prostatite.

4.2.-Diagnosi clinica

Fatta eccezione per la prostatite batterica acuta, che è facile da valutare in quanto si basa su criteri obiettivi (segni vitali e parametri ematologici), la CBP e la CP/CPPS presentano alcune difficoltà nella valutazione clinica, data la molteplicità e varietà delle manifestazioni sintomatologiche che caratterizzano queste sindromi.

Sono stati sviluppati vari questionari per identificare la sintomatologia e valutare i progressi nel trattamento dei pazienti con dolore pelvico (MPQ-DLV, PDI, NIH-CPSI, ICSI, PUF). È stato riscontrato, tuttavia, che quando si confrontano i risultati di ciascun test somministrato ad uno stesso paziente, questi test forniscono stime assai diverse dell'intensità del dolore e della qualità della vita, mentre le valutazioni dei sintomi minzionali sembrano corrispondere[154]. L'indice dei sintomi della prostatite cronica (NIH-CPSI) è un questionario accettato internazionalmente, che facilita sia l'interpretazione della sintomatologia di prima presentazione, sia il confronto dei dati pre- e post-terapia, sia il follow-up a lungo termine[155,156]. Esso comprende 3 campi di domande che esaminano il dolore (posizione, frequenza, gravità: domande 1-4), la minzione (sintomi ostruttivi e irritativi, domande 5 e 6) e l'impatto della sindrome sulla qualità della vita (domande 7 e 8) (Tabella 5). Quest'ultimo campo è particolarmente importante nel contesto della valutazione delle CP/CPPS, che sono caratterizzate da una varietà di sintomi complessi, tra cui spiccano anche disturbi di natura psicologica[157158]. Sebbene la frequenza e gravità di tali disturbi siano raramente studiate in questi pazienti, ci sono chiare prove che l'ansia e la depressione sono molto diffuse diffuse e hanno un impatto negativo sulla prognosi della sindrome. Per questo motivo, la valutazione psicologica di questi pazienti (soprattutto nel caso degli uomini più giovani) è di grande importanza.

Tabella 6: *NIH-CPSI, indice dei sintomi della prostatite cronica*

NHI-Indice dei Sintomi di Prostatite Cronica (NHI-CPSI)

DOLORE O DISAGIO

1. Durante l'ultima settimana ha provato dolore o disagio in alcune delle seguenti sedi?

	Sì	No
a. Area tra retto ed i testicoli	1	0
b. Testicoli	1	0
c. La punta del pene (non legato alla minzione)	1	0
d. Sotto la cintura,sulla zona pubica o vescicale	1	0

2. Durante l'ultima settimana ha provato:

	Sì	No
a. Dolore o bruciore durante la minzione	1	0
b. Dolore o disagio durante o dopo l'orgasmo (eiaculazione)	1	0

3. Durante l'ultima settimana, quante volte ha provato dolore o disagio in una di queste zone sopradescritte?

0 Mai
1 Raramente
2 Qualche volta
3 Spesso
4 Di solito
5 Sempre

4. Quale numero descrive meglio il grado medio del dolore o del disagio nei giorni in cui esso si manifesta, durante l'ultima settimana?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
nessun dolore — il dolore peggiore che può immaginare

MINZIONE

5. Durante l'ultima settimana quante volte ha avuto la sensazione di non svuotare completamente la vescica a fine minzione?

0 Mai
1 Meno di una volta su cinque
2 Meno della metà delle volte
3 Circa la metà delle volte
4 Più della metà delle volte
5 Quasi sempre

6. Nell'ultima settimana,quante volte ha avuto necessità di urinare ancora, meno di due ore dopo l'ultima minzione?

0 Mai
1 Meno di una volta su cinque
2 Meno della metà delle volte
3 Circa la metà delle volte
4 Più della metà delle volte
5 Quasi sempre

RILEVANZA DEI SINTOMI

7. Durante l'ultima settimana, quanto i suoi sintomi hanno limitato le sue attività quotidiane?

0 Niente
1 Poco
2 Abbastanza
3 Molto

8. Quanto ha pensato ai suoi sintomi durante l'ultima settimana?

0 Niente
1 Poco
2 Abbastanza
3 Molto

QUALITA' DI VITA

9. Se dovesse trascorrere il resto della sua vita con i sintomi che ha provato durante l'ultima settimana, come si sentirebbe?

0 Molto soddisfatto
1 Soddisfatto
2 Moderatamente soddisfatto
3 Indifferente
4 Moderatamente insoddisfatto
5 Insoddisfatto
6 Terribilmente insoddisfatto

Punteggio totalizzato per ciascuna categoria dell'"NIH-Chronic Prostatitis Symptom Index"

Dolore:somma dei punti delle domande 1a,1b,1c,1d,2a,2b,3 e 4 = _____

Sintomi urinari: somma dei punti delle domande 5 e 6 = _____

Impatto sulla qualità della vita: somma dei punti delle domande 7,8 e 9 = _____

Conclusioni - Campi di riflessione

La diagnosi di prostatite batterica acuta (ABP) si basa principalmente sull'anamnesi e sull'esame obiettivo del paziente, ma è confermata dall'esame microscopico delle urine. La coltura delle urine di mitto intermedio va eseguita in tutti i pazienti quando si sospetti di essere in presenza di una prostatite batterica acuta. I batteri responsabili e la sensibilità degli stessi agli antibiotici è di primaria importanza, mentre il

controllo ecografico della ghiandola (esercitando particolare cautela nell'esame transrettale) è considerato facoltativo[159]. Benché ci siano pazienti che presentano ritenzione urinaria acuta o conclamata al momento della presentazione in ospedale, una percentuale significativa di altri pazienti si presenta con ritenzione non acuta, anche asintomatica, principalmente dovuta all'edema prostatico, che blocca il processo di recupero. È quindi utile valutare il residuo post-minzionale (presenza/assenza e volume) sia in fase di diagnosi che durante il trattamento dei pazienti. In caso di setticemia in presenza di prostatite batterica acuta, la coltura di campioni ematici è obbligatoria. Il massaggio prostatico è pericoloso nelle forme acute e può essere estremamente doloroso.

Se il paziente non risponde al trattamento antibatterico si deve sospettare un ascesso prostatico, che sarà confermato dall'ecografia, dalla tomografia computerizzata o dalla risonanza magnetica. La diagnosi precoce è importante perché sono necessari protocolli di trattamento prolungati e, talvolta, il drenaggio chirurgico. Quest'ultimo non è sempre necessario nei pazienti con ascesso prostatico, ma può avere potenziali benefici in quanto riduce il periodo di esposizione agli antibiotici e migliora la funzione della minzione nei pazienti con ostruzione[160].

La diagnosi di prostatite cronica batterica comprende l'esame clinico della prostata e il test di Meares-Stamey (o, in alternativa, il test dei due bicchieri, PPMT). Nelle forme più frequenti, non febbrili, di prostatite cronica batterica, il test di Meares-Stamey permette di identificate il patogeno causativo con una certa facilità. Tuttavia in alcuni casi la causa della sindrome può restare sconosciuta, soprattutto quando l'agente patogeno non è identificato con metodi tradizionali di coltura (spesso limitati ai Gram-positivi e pochi Gram-negativi)[3].

In casi più rari di prostatite cronica batterica, che si manifestano sotto forma di infezioni febbrili ricorrenti del tratto urinario (infezione subacuta?), il massaggio prostatico è pericoloso e di solito inutile poiché la semplice coltura delle urine di mitto intermedio permette spesso di identificare l'agente patogeno responsabile.

La diagnosi delle CBP (e la diagnosi differenziale dei sottogruppi IIIa e IIIb delle CP/CPPS in presenza di esame colturale negativo) si avvale anche della determinazione dei leucociti nelle secrezioni prostatiche, nell'urina post-massaggio (VB3) o nell'eiaculato. Va notato che la correlazione tra la gravità della sintomatologia e la presenza di leucociti nelle secrezioni prostatiche non è sempre chiara e spesso non è coerente con il decorso clinico. Va anche sottolineato che lo sperma contiene fluidi provenienti da altre ghiandole accessorie e non è sempre facile facile distinguere gli spermatozoi immaturi dai leucociti (a meno che non vengano applicate tecniche specifiche come il test immunologico perossidasico) [132,161,162,163].

È stato dimostrato che i leucociti sono presenti in circa il 52% dei campioni prostata-specifici (EPS e VB3) di pazienti sintomatici (con CP/CPPS) e nel 45% dei campioni di individui asintomatici che mostrano aumentati livelli elevati di PSA. All'esame istologico si riscontra la presenza di infiammazione cronica nel 5% dei pazienti sintomatici (con prostatite cronica abatterica), mentre si trovano in oltre il 50% dei pazienti asintomatici che mostrano elevati valori sierici di PSA[164,165].

Come già scritto, la coltura del solo eiaculato totale è inferiore diagnosticamente all'esame microbiologico delle secrezioni prostatiche (EPS). Tuttavia, la coltura dell'eiaculato come complemento di un test a 4 bicchieri sembra aumentare il numero di pazienti diagnosticati con CBP[139]. La contrazione della ghiandola durante l'eiaculazione potrebbe infatti facilitare il distacco di colonie batteriche dal lume ghiandolare e la loro secrezione dai dotti. È interessante inoltre notare che una frazione consistente dei pazienti sintomatici, diagnosticati mediante coltura dell'eiaculato, in seguito a terapia antibatterica va incontro a remissione sintomatologica parallelamente alla scomparsa del patogeno isolato[134].

Non esistono linee guida che definiscano in modo chiaro e univoco la quantità minima di colonie batteriche presenti nei campioni del test di Meares-Stamey al di sopra della quale si può porre una diagnosi di prostatite batterica cronica. Questa incertezza può portare a diagnosi errate e al non trattamento delle prostatiti, il che probabilmente spiega sia la differenza nella prevalenza delle infezioni batteriche e abatteriche, sia la frequenza elevata di ricadute di malattia. Si puo' quindi affermare che qualunque

valore in EPS o VB3 assume un significato, purché superiore di un logaritmo alla conta di VB1 e VB2, come stabilito nel test di Meares-Stamey[3].
Anche se il paziente dichiara di essere asintomatico o in miglioramento alla fine del trattamento antibiotico, è necessario eseguire esami di controllo. Il gruppo di lavoro dell'Associazione europea di urologia (EAU) non ha ritenuto di poter identificare una batteria di esami minima per verificare il risultato della terapia[166]. La gestione degli esami di controllo si basa quindi sull'esperienza del medico ed è adattata alle caratteristiche del singolo paziente. La grande varietà di sintomi e di manifestazioni di queste sindromi evidenzia il problema della diagnosi differenziale che possa escludere l'iperplasia benigna, il carcinoma della prostata, il carcinoma della vescica, la litiasi, le disfunzioni minzionali/cistite intertiziale, le miopatie/mialgie livello del pavimento pelvico, le infezioni da patogeni intracellulari, le stenosi uretrali[167]. Pertanto, la palpazione della prostata e l'esame di Meares-Stamey (o il PPMT) si rendono assolutamente necessari. A questi esami si raccomanda di associare il questionario NIH-CPSI e l'ecografia prostatica. La determinazione del residuo post-minzionale, l'uroflussometria o l'endoscopia possono essere eseguiti quando si sospetti la presenza di occlusione da iperplasia benigna. L'esame citologico delle urine e la risonanza magnetica possono aiutare nella diagnosi differenziale del carcinoma. La litiasi del tratto urinario inferiore può essere studiata mediante pielografia intravenosa o tomografia computerizzata, e la cistite interstiziale mediante esame delle urine, cistoscopia e biopsia.

4.3.-Diagnosi per immagini

La diagnosi di prostatite si basa principalmente sui sintomi irritativi, ostruttivi, dolorifici, e su segni clinici quali la febbre, la riduzione del flusso urinario, la documentata infezione, l'aumento dei leucociti nel secreto prostatico ed altri. In questo quadro, la diagnostica per immagini può avere un ruolo importante nella diagnosi e nella valutazione complessiva dei pazienti. Nei pazienti con prostatite batterica acuta grave, la diagnostica per immagini può essere utilizzata per rilevare o escludere complicazioni quali ad esempio la formazione di ascessi. Nei pazienti asintomatici, la diagnostica

per immagini eseguita per altri motivi (ad esempio, il sospetto di neoplasia) può rivelare reperti incidentali suggestivi di prostatite.
In questo capitolo viene fornita una panoramica delle caratteristiche dell'*imaging* della prostatite attraverso l'ecografia transrettale (TRUS), la tomografia computerizzata (TC), la risonanza magnetica (RM) e la tomografia a emissione di positroni (PET). Verrà evidenziato il ruolo clinico di queste tecniche nella diagnosi di prostatite e verranno discusse le possibili difficoltà diagnostiche.

4.3.1.-Ecografia transrettale

La prostata può essere facilmente valutata mediante l'ecografia transrettale (TRUS), una tecnica che utilizza un trasduttore a ultrasuoni ad alta frequenza inserito per via rettale al fine di valutare l'anatomia della prostata. La TRUS è ampiamente disponibile, economica e non provoca alcun disagio; pertanto viene utilizzata di routine nella pratica clinica per la valutazione morfologica iniziale della prostata come complemento all'esame digito-rettale in pazienti che presentano dolore pelvico, febbre o sintomi del tratto urinario inferiore.
Inoltre è utile associare una ecografia per via sovrapubica della vescica e una uroflussimetria per valutare il residuo vescicale dopo la prima minzione e tracciare il profilo minzionale del paziente.

Con la TRUS, il profilo prostatico normale è chiaramente rappresentato e la zona periferica isoecogena può essere differenziata dalla zona di transizione, più eterogenea[168]. Gli echi focali altamente riflettenti rappresentano corpi amilacei calcificati.
Segni suggestivi di prostatite alla TRUS sono l'ingrossamento della prostata, i margini sfumati, l'irregolarità e l'ispessimento capsulare, gli echi del dotto eiaculatorio e l'irregolarità della zona periuretrale, ma nella maggior parte dei casi non vengono mostrate anomalie evidenti[169]. La prostatite può causare aree iperecogene, nonché echi altamente riflettenti o intermedi, ma tutte queste caratteristiche sono aspecifiche; pertanto una diagnosi conclusiva di prostatite non è possibile sulla base dei soli criteri TRUS[169].

Il *color/power Doppler* e la TRUS con contrasto (una tecnica che utilizza l'iniezione intravenosa di mezzi di contrasto ecografico, costituiti da microbolle stabilizzate) possono aumentare le prestazioni della TRUS in scala dei grigi, facilitando l'identificazione dell'aumento della perfusione sanguigna, tipico dell'infiammazione.

I pazienti affetti da prostatite batterica acuta complicata da un ascesso prostatico possono essere diagnosticati con la TRUS, che mostra una raccolta ipoecogena circoscritta di liquido, circondata da uno spesso bordo di aumentata vascolarizzazione all'ecografia *color doppler*.

Nei pazienti con prostatite cronica o prostatodinia, la TRUS può mostrare un'eco interna eterogenea, espressione di edema, con rare aree fibrotiche o atrofiche[170]. Le calcificazioni prostatiche, in particolare quelle di tipo diffuso, sono considerate segni tipici dell'infiammazione cronica. La loro presenza assume importanza clinica perché i calcoli infetti sono considerati una delle principali cause di prostatite recidivante. L'asimmetria delle vescicole seminali è spesso rilevata in caso di infiammazione e può essere una conseguenza dell'allargamento unilaterale dovuto all'ostruzione dei dotti eiaculatori, ma l'atrofia della vescicola seminale è anch'essa aspecifica perché anche negli uomini sani esiste un'ampia varietà fisiologica delle vescicole seminali[170].

Figura 4: *TRUS della prostata, sezione trasversale. PZ: zona periferica, TZ: zona di transizione, B: vescica, R: retto, con sonda ecografica endorettale. Paziente con moderati disturbi clinici di prostatite, ma la TRUS mostra risultati normali.*

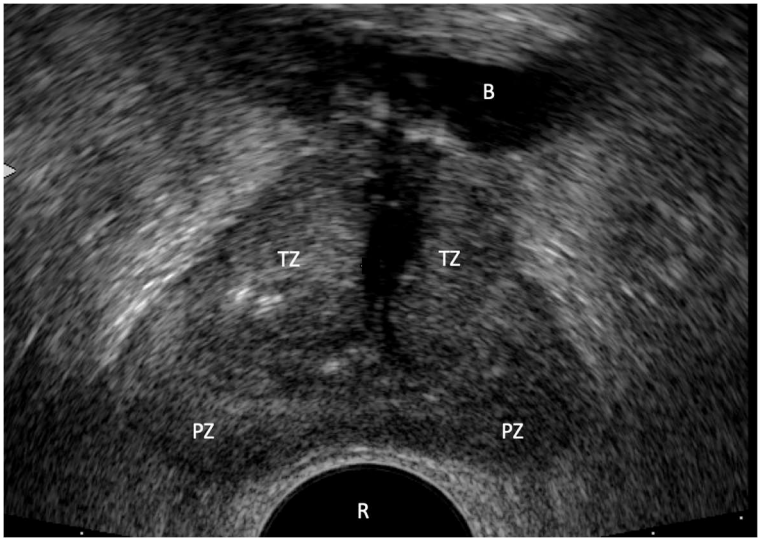


Figura 5a *Ghiandola globosa, simmetrica, disomogeneità della trama strutturale contenente immagini puntiformi, raggruppate in blocchi riferibili a litiasi prostatica. Nel lobo destro esiti di ascesso prostatico.*

Figura 5b *Prostatite focale e periuretrale (ipoecogenicità del tessuto ghiandolare periuretrale)*

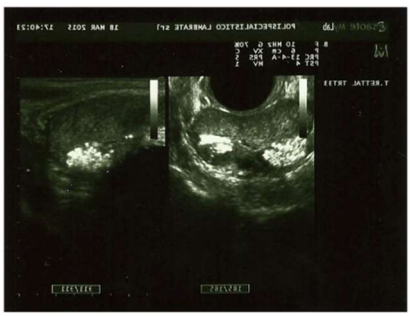


Tabella 7: *Panorama della ecografia prostatica transrettale*

-utilizzo di una sonda endorettale ad alta risoluzione (6,5-7,5 Mhz)
-biplanare (scansioni transversali e longitudinali)

PROSTATA
*morfologia, margini, simmetria, volume, ev. ipertrofizzazione
*ecopattern: grossolane disomogenicità parenchimali (aree fibrose, calcifiche, edema ghiandolare)
*formazioni cistiche mediane (residui del dotto di Muller) o paramediane (residui del dotto di Wolff)
PLESSO VENOSO PERIPROSTATICO del SANTORINI
*diametro dei vasi normale: 3 mm
VESCICOLE SEMINALI
*morfologia e contorni
*simmetria
*diametro antero-posteriore
(asimmetria su alterazioni del diametro AP: <7 e >14 mm, a carico di una o entrambe le vs)
*ecopattern: aree ipo-anecoiche a margini irregolari o di forma rotonda - ovalare
*eventuali sclerosi post-flogistiche
*litiasi intravescicolare
AMPOLLE DEFERENZIALI
DOTTI EJACULATORI
*non visualizzabili in condizioni normali
*in condizioni patologiche: visibili e talvolta dilatati, ispessiti, contenenti dei calcoli
GHIANDOLE BULBOURETRALI (di Cowper)

Figura 6: *Prostatite cronica. L'ecostruttura parenchimale risulta in toto disomogenea per la presenza di ampie zone sfumate ipoecogene da verosimile edema ghiandolare frammiste a zolle calcifiche come esiti di verosimile processi post-flogistici (con alterazioni a "carta geografica" della eco tessitura ghiandolare con alternanza di aree ipo, iso, iperecogene nel contesto di entrambi i lobi).*
Apparentemente non si sono osservate le tipiche alterazioni nodulari ecostrutturalmente ipoecogene sospette in senso degenerativo, sia in sede mantellare posteriore, che transizionale. Rispettato al piano di clivaggio adiposo retto-prostatico.

Figura 7: *Ascesso prostatico Grossolana area anaecogena, con parete parzialmente calcificata, dai contorni grossolanamente irregolari, non perfettamente transonica, per la presenza di fini sedimenti interni.*

4.3.2.-Tomografia computerizzata

La tomografia computerizzata (TC) ha un valore limitato nella prostatite, poiché l'anatomia intraprostatica non è visibile e i margini della prostata inferiore sono scarsamente discriminati dalla muscolatura del pavimento pelvico circostante. La TC è indicata solo in caso di prostatite grave, quando si sospetta un ascesso che si manifesta come una ghiandola prostatica edematosa diffusamente ingrandita con zone ipodense uniloculari o multiloculari contenenti fluido, più frequentemente osservate nella zona periferica[168]. L'infezione può estendersi attraverso la capsula ai tessuti periprostatici, alle vescicole seminali e al peritoneo e la TC si rivela utile per valutare la diffusione contigua dell'infezione negli organi vicini, oltre che per misurare le dimensioni dell'ascesso e la sua progressione nel tempo. Nelle forme più gravi, la prostatite acuta può essere associata all'ingrossamento dei linfonodi pelvici, la cui presenza e dimensione possono essere valutate con la TC.

4.3.3.-Risonanza magnetica

La risonanza magnetica (RM) della prostata è utilizzata principalmente per l'individuazione del cancro alla prostata (CP) nei pazienti con PSA elevato. L'importanza di questa tecnica diagnostica è cresciuta enormemente nell'ultimo decennio. Una risonanza magnetica della prostata consiste in immagini morfologiche pesate in T2 (T2-WI) e in T1 (T1-WI), integrate da tecniche di *imaging* funzionale, quali l'*imaging* pesato in diffusione (DWI) e l'imaging con contrasto dinamico (DCE). In ambito di ricerca può essere utilizzata anche la risonanza magnetica spettroscopica (MRSI). La T2-WI rappresenta in modo eccellente l'anatomia prostatica. La DWI fornisce informazioni sulla quantità di movimento casuale delle molecole d'acqua, determinata dalla densità del tessuto e dall'organizzazione delle cellule. Nella DCE, la prostata viene valutata con immagini seriali pesate in T1 dopo un'iniezione intravenosa di un agente di contrasto al Gadolinio. La forma della curva di incremento dinamico dipende dalla permeabilità vascolare del tessuto esaminato. La risonanza magnetica

fornisce anche informazioni sulle concentrazioni relative dei metaboliti cellulari nella prostata.

Alla RM, la prostata normale mostra in T2-WI una miscela eterogenea di aree nere, grigiastre e bianche che variano in estensione e distribuzione[171]. Un'elevata intensità del segnale in T2-WI nella zona periferica è suggestiva di atrofia cistica, una condizione considerata "normale" negli uomini anziani. La prostata normale non presenta una diffusione ristretta in DWI, assente o ridotto aumento di contrasto in DCE e concentrazioni elevate di citrato e basse di colina in MRSI.

In caso di prostatite acuta, la prostata sarà diffusamente ingrandita, associata ad alterazioni infiammatorie del grasso periprostatico e delle vescicole seminali. In T2-WI, una grave infiammazione stromale o (peri)ghiandolare è visualizzata sotto forma di aree ipointense a chiazze, lineari o a cuneo, poco definite nella zona periferica. Alla DCE, l'infiammazione mostra un aumento del contrasto con una tipica forma a plateau delle curve intensità-tempo del segnale[172]. Alla DWI, l'infiammazione stromale e (peri)ghiandolare mostra una diffusione da lieve a moderatamente limitata, che può essere spiegata dall'alta densità di cellule infiammatorie. Alla RMN, le concentrazioni di colina nella prostatite sono aumentate a causa delle numerose cellule infiammatorie contenenti colina a livello delle membrane cellulari[173]. La RM è ottimale nell'identificare gli ascessi, caratterizzati da un segnale iperintenso in T2, con aumento periferico del contrasto e diffusione limitata[168]. Le caratteristiche in RM sopra menzionate della prostatite sono in realtà simili a quelle del carcinoma prostatico di basso grado[171,174]; pertanto la differenziazione della prostatite dal CP in base ai risultati della sola RM può essere difficile. Le caratteristiche morfologiche che possono guidare la diagnosi di prostatite includono una forma diffusa, a banda o a cuneo, rispetto all'aspetto più comunemente arrotondato, ovale o irregolare del CP[168]. I valori del coefficiente di diffusione apparente (ADC) della DWI sono un parametro utile per distinguere le due forme, in quanto una diffusione ristretta con valori di ADC >900 mm^2/sec è più suggestiva di prostatite che di CP, nonostante esista un certo grado di sovrapposizione[168]. Nel sistema di punteggio clinico PI-RADS[175,176], a tale anomalia viene spesso assegnato un punteggio di valutazione globale PI-

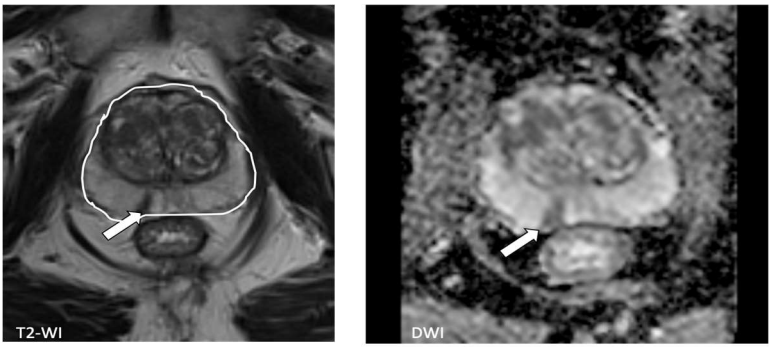
RADS 3, indicando che la presenza di un CP clinicamente significativo è indeterminata[177].

La prostatite granulomatosa, un'infiammazione cronica causata reflusso di urina contaminata dall'uretra prostatica, che può svilupparsi dopo la terapia con Bacillus Calmette-Guerin (BCG) per il cancro della vescica, rappresenta un'anomalia particolare. È noto che la prostatite granulomatosa può mimare il CP di alto grado alla RM, poiché presenta caratteristiche sospette simili ad esso: (i) intensità di segnale molto bassa in T2-WI, nodulare o diffuso, nella zona periferica, (ii) forte diffusione ristretta in DWI a causa dell'altissima densità cellulare del granuloma, e (iii) marcato aumento del contrasto in DCE nelle aree granulomatose non necrotiche. La chiave per differenziare la prostatite granulomatosa dal CP alla RM è rappresentata (i) dalle informazioni cliniche di un recente trattamento con BCG, associate (ii) a un reperto di capsula prostatica intatta in T2-WI, (iii) all'assenza di effetto massa sui tessuti adiacenti, nonché (iv) alla minore restrizione della diffusione rispetto al CP, e (v) ai pattern di *enhancement* lineare o a forma di cuneo, con un *enhancement* prolungato sulla DCE, in contrasto con il rapido *washout* osservato nel CP[168]. Tuttavia, per una diagnosi definitiva è spesso necessaria la biopsia prostatica[168].

Anomalie accidentali non maligne nella zona periferica sono comunemente riscontrate alla RM; benché questi reperti siano talvolta segnalati come "prostatite" o "infiammazione" dal radiologo, è importante essere cauti con questa diagnosi "radiologica" di prostatite, basata solo sulla RM, perché la rilevanza clinica e patologica di questo tipo di diagnosi è limitata[178].

La risonanza magnetica può indicare una prostatite di categoria IV (prostatite infiammatoria asintomatica, secondo la classificazione NIH), ma non vi sono prove di correlazione con le categorie I (prostatite batterica acuta), II (prostatite batterica cronica) o III (prostatite cronica/sindrome del dolore pelvico cronico); in questo caso, i pazienti dovrebbero essere rassicurati sul fatto che ulteriori indagini non sono necessarie per questa condizione[178].

***Figura 8**: RM della prostata, immagine trasversale T2-pesata (sinistra) e mappa ADC delle immagini pesate in diffusione (destra). In T2-WI l'anatomia prostatica è rappresentata ad alta risoluzione. Il profilo della prostata è delineato da una linea bianca. La freccia indica un'area cuneiforme T2-ipointensa nella zona periferica sul lato destro, con una diffusione moderatamente limitata, suggestiva di un'area focale di prostatite.*



4.3.4.-PET-CT o PET-MRI

Un esame ibrido PET-CT o PET-MRI ha il vantaggio di offrire una combinazione di informazioni metaboliche, fornite dalla PET (tomografia a emissione di positroni), associate ad una dettagliata correlazione morfologica anatomica, fornita dalla TC o dalla RM. I vantaggi della PET-MRI rispetto alla PET-CT includono una minore esposizione alle radiazioni e una migliore localizzazione della captazione del tracciante nelle lesioni intraprostatiche e nel midollo osseo, entrambe impossibili da ottenere con la TC. La PET-CT e la PET-MRI hanno superato i limiti dell'*imaging* convenzionale grazie alla loro capacità di rilevare linfonodi colpiti, che non sono patologicamente ingranditi ma che mostrano un'aumentata captazione del tracciante.

La ^{18}F Fluoro-deossi-glucosio (FDG)-PET è il pilastro dell'*imaging* molecolare e ha dimostrato la sua utilità clinica in molti tumori, come il cancro del polmone, del colon-retto e il melanoma, e nelle malattie infiammatorie.

Questo è dato dal fatto che anche un'infezione attiva o una lesione infiammatoria possono indurre un aumento della captazione del tracciante ^{18}F-FDG. La ^{18}F-FDG-PET ha tuttavia un valore limitato nella diagnosi del CP a causa del basso metabolismo del glucosio nella maggior parte delle cellule tumorali, e soprattutto perché l'escrezione renale con accumulo del tracciante nella vescica disturba la valutazione della prostata[179]. È importante ricordare che la ^{18}F-FDG-PET non presenta quasi alcuna differenza, nella captazione del tracciante, tra prostatite, iperplasia prostatica benigna (IPB) e CP. Nei pazienti sottoposti a scansione per altri tumori, occasionalmente si osserva un a inattesa captazione intraprostatica di ^{18}F-FDG[179], che più frequentemente rappresenta una prostatite, anche se in realtà un reperto del genere non può essere differenziato da CP o IPB[179]. Va anche sottolineato che il rilevamento accidentale della captazione di ^{18}F-FDG si osserva anche in casi di prostatite granulomatosa[180].

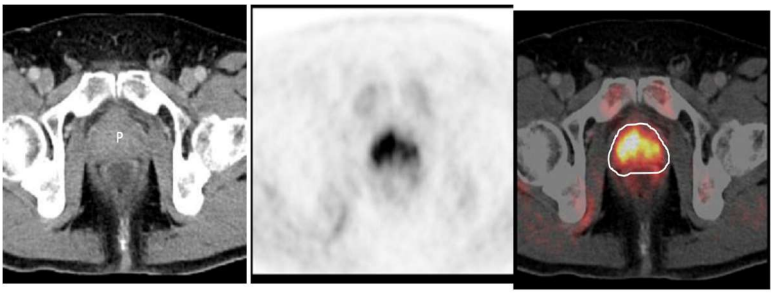
Dall'inizio del secolo, sono stati introdotti molti nuovi radiofarmaci che mostrano un tropismo per le cellule neoplastiche del CP, come la colina ^{11}C, l'acetato ^{11}C, la colina ^{18}F e il ^{68}Ga PSMA. Con l'aumento del numero di centri PET, questi radiotraccianti sono sempre più disponibili e sono utilizzati nella pratica clinica in tutto il mondo, soprattutto in caso di recidiva. I nuovi radiotraccianti che hanno come bersaglio l'antigene di membrana specifico della prostata (PSMA) hanno dimostrato di essere significativamente superiori a tutti i traccianti precedenti, grazie a una maggiore avidità di captazione e a un rapporto favorevole tra lesione e sfondo, mostrando tassi di rilevamento migliori di piccoli focolai di cellule neoplastiche nella prostata o nelle metastasi. La ^{68}Ga PSMA PET-CT viene eseguita sempre più spesso nella pratica clinica nei paesi in cui è disponibile, in particolare per l'individuazione della malattia ricorrente[181]. Tuttavia, come il ^{18}F-FDG, il PSMA è sovraespresso in una certa misura in tutti i tipi di patologia prostatica e la prostatite batterica acuta, la prostatite granulomatosa, l'IPB e la prostatite cronica possono tutte presentare un'elevata captazione di PSMA e quindi essere erroneamente diagnosticate come CP[182].

4.3.5.-Conclusioni

In conclusione, la diagnostica per immagini può avere un valore aggiunto nel sospetto clinico di prostatite. Nei casi di prostatite acuta grave, la TRUS è

generalmente utilizzata per la valutazione morfologica iniziale; quando si sospetta la formazione di un ascesso, può essere utile un'ulteriore TC. La RM viene eseguita principalmente nei pazienti con PSA elevato per la diagnosi di CP, ma può mostrare anomalie suggestive di prostatite. Tuttavia, occorre prestare attenzione alla limitata rilevanza clinica e patologica di una diagnosi di prostatite effettuata con la sola RM. Alla PET-CT, la captazione del tracciante nella prostata può essere causata da un tumore, ma la captazione accidentale del tracciante può verificarsi anche nella prostatite. Un'anomalia particolare è rappresentata dalla prostatite granulomatosa, un'infiammazione cronica che può svilupparsi dopo la terapia con Bacillus Calmette-Guerin (BCG) per il cancro della vescica e che è un importante mimetico del carcinoma prostatico alla RM e alla PET-CT. La prostatite può quindi mimare il CP a causa della sovrapposizione dei risultati clinici, di laboratorio e di imaging. Senza una conferma istopatologica, la diagnosi differenziale tra queste due entità può essere complessa.

***Figura 9**:^{68}Ga PSMA PET-CT. Alla TC (immagine di sinistra) il contorno prostatico è difficilmente discriminabile dai muscoli del pavimento pelvico e l'anatomia intraprostatica non è visibile. (P: prostata). Nell'immagine PET ^{68}Ga PSMA (immagine centrale) è visibile la captazione del tracciante nella prostata, suggestiva di cancro alla prostata o di prostatite. Nell'immagine fusa (immagine a destra) di TC e ^{68}Ga PSMA PET, il profilo della prostata è delineato da una linea bianca.*



5.TRATTAMENTO

5.1.-Prostatite batterica acuta (categoria I)

Benché la diagnosi di questa infezione non presenti particolari difficoltà, il successo del trattamento dipende piuttosto dall'esecuzione di un corretto esame microbiologico delle urine. Percio, a tutti i pazienti deve essere fatta, senza eccezioni, un'analisi delle urine con coltura e antibiogramma per pianificare con esattezza il trattamento e per il monitoraggio della risposta alla terapia[183].

La presenza di residuo post-minzionale deve essere sempre verificata. Lo svuotamento della vescica mediante catetere è necessario solo in presenza di gravi ostruzioni e deve essere eseguito dopo esame ecografico o catetere vescicale di piccolo diametro[183]. La monoterapia con un fluorochinolone può essere un trattamento efficace, tuttavia alcuni autori raccomandano una terapia di associazione con due antibiotici se il volume prostatico supera i 40 ml o in presenza di volume residuo di urina > 100 ml, perché in questi casi può insorgere resistenza al fluorochinolone[184,185].

Come per tutte le infezioni del tratto urinario, il ricovero ospedaliero, il trattamento antimicrobico intravenoso e il trattamento di supporto (idratazione, antipiretici, analgesici) sono necessari per quei pazienti che mostrano sintomi sistemici o segni vitali instabili (sindrome da risposta infiammatoria sistemica), febbre e/o dolore che non rispondono al trattamento, o sepsi documentata da emocoltura. Nota bene che va considerata la compresenza di insufficienza renale, immunodeficienze o diabete mellito[186,187].

La prostatite acuta rappresenta un'infezione caratterizzata dal fatto che il processo infettivo e infiammatorio interrompono la continuità della cosiddetta *barriera tissutale prostatica*, che in condizioni normali ostacola la distribuzione attraverso il circolo ematico di molti farmaci[188]. Il trattamento può quindi essere iniziato in modo empirico con la somministrazione endovenosa di un antibiotico ad ampio spettro, di solito penicillina ad ampio spettro o cefalosporina di terza generazione (o fluorochinolone o tetraciclina in pazienti con allergia alla penicillina) in combinazione con un aminoglicoside (per sfruttare al massimo la sinergia beta-lattamico - aminoglicoside) fino a quando la coltura delle urine

conferma l'identità e la sensibilità del patogeno, permettendo così un trattamento antibiotico più mirato. Altri regimi antibatterici possono includere le associazioni ceftriaxone-doxiciclina o ciprofloxacina-piperacillina/tazobactam. Solitamente la febbre diminuisce e i sintomi minzionali si attenuano entro 3-6 giorni. Dopo che il rialzo termico è calato e dopo la normalizzazione degli altri parametri clinici e di laboratorio, il trattamento deve essere continuato per via orale[183,189]. La conversione, o *switch*, dalla terapia endovenosa a quella orale può essere effettuata solo se il paziente è sfebbrato da 24-48 ore e in presenza di emocoltura negativa[183,189,190].

Poiché questo tipo di infezione è relativamente rara, non sono a tutt'oggi disponibili studi che abbiano paragonato l'efficacia di diversi regimi antimicrobici in grandi popolazioni di pazienti. Sebbene per tutte le ragioni sopra menzionate tutti gli antibiotici abbiano un'efficacia pressoché equivalente, in pratica i fluoro-chinoloni sono i farmaci più frequentemente impiegati per il trattamento delle ABP[191,192].

I pazienti che non necessitano di ricovero in ospedale possono ricevere fin dall'inizio una terapia orale che, a seconda dei risultati colturali, può comprendere un fluorochinolone o, in alternativa (in caso di intolleranza ai chinoloni), trimetoprim-sulfometossazolo, tetraciclina o il suo derivato doxiciclina[193,194].

La lunghezza del trattamento per ottenere la guarigione della prostatite batterica acuta non è stata specificata con precisione. Associazioni con fluorochinoloni o trimetoprim- sulfometossazolo per 10 giorni, oppure associazioni di cefalosporine e doxiciclina per 7 giorni (per pazienti con infezione sessualmente trasmessa) sono state testate con successo nella prima fase dell'infezione[193,194,195]. Van Nieuwkoop e collaboratori hanno dimostrato che un trattamento di sette giorni non è inferiore all'efficacia (in termini di eradicazione) del più consueto trattamento di 14 giorni, ma è associato a una maggiore probabilità di ricaduta[196]. A questo proposito va sottolineato che il successo della terapia è -in maggior parte- condizionato dallo sviluppo dell'antibioticoresistenza. Uno studio di Lee et al. ha dimostrato che la sensibilità di *Escherichia coli* alla ciprofloxacina in pazienti senza anamnesi di precedente infezione del tratto

urinario è pari all'85.7%, mentre nei soggetti con storia di precedente infezione la sensibilità si riduce fino al 10%. Inoltre, l'incidenza di β-lattamasi ad ampio spettro che producono ceppi di tipo ESBL è del 3.8% per *E. coli* e dell'1% per *Klebsiella* spp. in soggetti senza anamnesi di infezione precedente e rispettivamente del 20% e 33.3% in soggetti con anamnesi. Secondo gli autori, a causa dell'alta percentuale di resistenza ai fluorochinoloni (specialmente di nuova generazione), le cefalosporine (associate ad amikacina), o le penicilline ad ampio spettro associate ad inibitori delle β-lattamasi (per esempio co-amoxiclav) o i carbapenemi, dovrebbero essere preferibilmente somministrati ai pazienti con storia di precedenti infezioni del tratto urinario[197].

Qualora il paziente non risponda al trattamento (per esempio in caso di febbre persistente dopo 36-78 ore), si può ipotizzare la presenza di un ascesso prostatico che può essere visualizzato ecograficamente o tomograficamente, e che dovrebbe essere possibilmente drenato (se è di piccole dimensioni può essere drenato con un ago per biopsia guidato da ultrasuoni)[198].

Poiché la transizione alla prostatite cronica batterica è un evento frequente, e poiché non è noto quali pazienti avranno bisogno di una soppressione antibiotica a lungo termine per prevenire la cronicizzazione, alcuni autori suggeriscono di estendere a tutti i pazienti con infezione acuta un trattamento a lungo termine, al fine di garantire la risoluzione permanente dell'infezione.

Tuttavia, la lunghezza del trattamento per ridurre la possibilità di cronicizzazione dell'infezione non è ancora nota. Infatti, non sono stati pubblicati parechi studi randomizzati e controllati al riguardo, né è stato adeguatamente esaminato quali siano i criteri per identificare i pazienti a rischio di cronicizzazione, né quale farmaco antibatterico sia raccomandabile in questi casi[199]. Pertanto, la durata totale del trattamento varia in letteratura, da un minimo di 2 settimane a un massimo di 12 settimane.

Fluorochinoloni e trimetoprim-sulfometossazolo (TMP-SMX) sono solitamente somministrati per periodi di 4 settimane. Siccome i fluorochinoloni esercitano un'azione battericida ad ampio spettro, hanno

profilo farmacocinetico favorevole e buona efficacia, sono gli antibiotici piu utilizzati per questo scopo. In base alla narrativa corrente e passata, la somministrazione di fluorochinoloni ai pazienti per il trattamento della prostatite acuta non dovrebbe superare la durata di 8 settimane.
Tuttavia, secondo le indicazioni dell'Associazione Europea di Urologia (livello di raccomandazione IIIB), il trattamento antibatterico deve essere somministrato da un minimo di 2 settimane a un massimo di 4 settimane dopo la diagnosi[200]. È importante sottolineare che, oltre alla terapia antibiotica a lungo termine, un attento follow-up del paziente è di estrema importanza per garantire la guarigione permanente dall'infezione. Tuttavia, quando il profilo di resistenza dei patogeni interessati impone l'uso di farmaci diversi dai fluorochinoloni o dai macrolidi, è da preferirsi un trattamento di sei settimane, dato che farmaci alternativi (tetracicline, co-trimossazolo) sono ritenuti meno potenti di questi antibiotici. Infatti, al contrario dei fluorochinoloni, che sono molecole zwitterioniche e raggiungono concentrazioni nel tessuto prostatico corrispondenti o superiori alle concentrazioni plasmatiche, le basi deboli come il trimetoprim-sulfometossazolo non raggiungono solitamente concentrazioni soddisfacenti nell'ambiente altamente alcalino della prostata infetta[201,202].

In aggiunta ai farmaci antibatterici, ai pazienti con prostatite acuta viene fornito un trattamento di supporto con farmaci antipiretici e antinfiammatori. Poiché il rischio di ritenzione urinaria (con il conseguente peggioramento dell'infezione) è elevato, i pazienti con disuria grave devono ricevere un bloccante alfa-adrenergico. È anche importante evitare antidolorifici che possano sia causare costipazione sia aggravare la ritenzione urinaria. Per facilitare l'alvo possono anche essere utilizzati lassativi. Le procedure non farmacologiche possono comprendere bagni caldi (semicupio) che possono alleviare il dolore pelvico, perineale o lombare, mentre si raccomanda di evitare sostanze irritanti la vescica, come alcool, succhi di agrumi e cibi caldi o piccanti. È consigliato di bere molta acqua per aumentare la diuresi, favorire l'alvo e ridurre le cariche batteriche in vescica.

5.2.-Prostatite batterica cronica (categoria II)

Il trattamento della prostatite cronica batterica si basa sulla coltura delle secrezioni prostatiche espresse e/o delle urine post-massaggio prostatico ed è basato sui risultati delle colture microbiologiche di campioni specifici e sull'antibiogramma. Il trattamento antibatterico è di lunga durata e può essere associato ad una varietà di farmaci mirati ad alleviare i sintomi dell'infezione.

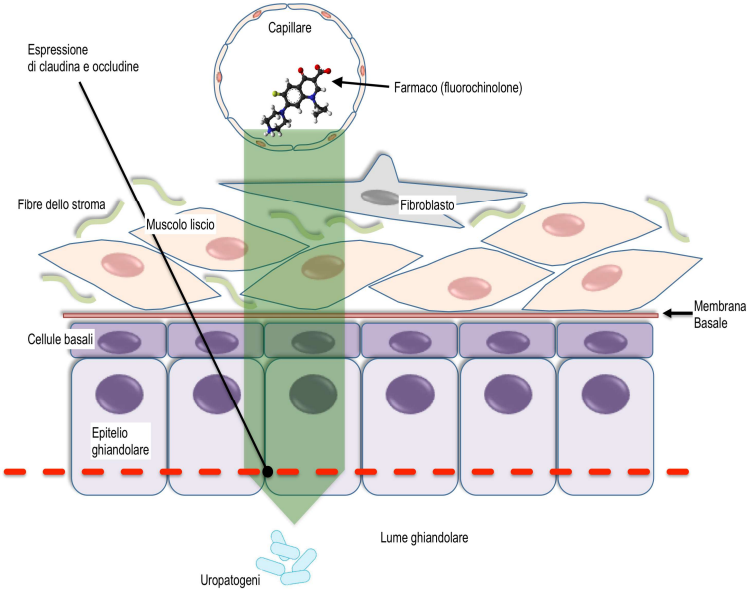
5.2.1. Farmaci Antibatterici

Poiché il prerequisito per la diagnosi della prostatite cronica batterica di categoria II è la scoperta del microorganismo responsabile dell'infezione, il trattamento ottimale dovrebbe essere dettato dal risultato della coltura e del test di suscettibilità eseguiti su campioni di urina post-massaggio prostatico o di secrezioni prostatiche espresse durante il massaggio.

È importante sapere che la CBP rappresenta un'infezione in cui la distribuzione e, in ultima analisi, l'azione dei farmaci antibatterici sono ostacolati dalla presenza di barriere tissutali che, diversamente da quanto accade nel caso delle prostatiti acute, non sono rese discontinue dal processo infiammatorio. Come mostrato nella figura, queste barriere tissutali sono composte dallo stroma tissutale della ghiandola, costituito da tessuto fibroso ricco di fibre elastiche, e dalle membrane e dai corpi cellulari di fibroblasti, cellule muscolari lisce, cellule basali ghiandolari e cellule secernenti luminali, strettamente unite da giunzioni occludenti[188]. Le due ultime sono inoltre separate dal resto del tessuto ghiandolare dalla membrana basale, un componente importante della barriera tissutale.

Riassumendo, l'efficacia di molti antibiotici (soprattutto dei beta-lattamici) è quindi limitata dalla loro incapacità di raggiungere l'epitelio ghiandolare prostatico perché quest'ultimo è protetto da varie membrane lipidiche e da matrici tissutali permeabili unicamente alle sostanze che presentano un grado sufficiente di lipofilia[200,201].

Figura 10: Rappresentazione schematica della barriera tissutale



A causa della limitata distribuzione di molti antibiotici alle ghiandole prostatiche per via ematica, che influisce negativamente sulla capacità di generare concentrazioni terapeutiche sufficienti (che superino la MIC dei patogeni causativi), è possibile utilizzare solo una gamma limitata di antibiotici. I farmaci antibatterici più indicati e studiati sono i fluorochinoloni, il trimetoprim-sulfometossazolo e i macrolidi. È stata anche dimostrata una distribuzione significativa ai fluidi e tessuti prostatici di altri antimicrobici, tra cui gli aminoglicosidi, le tetracicline, la fosfomicina e la nitrofurantoina[201].

Studi sperimentali hanno dimostrato che farmaci quali l'eritromicina, l'azitromicina, la minociclina, la tetraciclina, la clindamicina, la piperacillina, il trimetoprim-sulfametossazolo e i fluorochinoloni raggiungono concentrazioni terapeuticamente sufficienti (cioè superiori alle MIC degli uropatogeni Gram-negativi più comuni) a livello del tessuto prostatico e delle sue secrezioni. La frazione di concentrazione del farmaco, cioè il

rapporto fra le concentrazioni del farmaco nel tessuto prostatico e nel siero, è più elevata per i fluorochinoloni (ciprofloxacina: 1.49 +/- 0.80) e per la minociclina (0.94 +/- 0.39) rispetto agli aminoglicosidi (amikacina: 0.49 +/- 0.21) e alla piperacillina (0.21 +/- 0.15)[203].

Il trimetoprim-sulfametossazolo è stato per lungo tempo il farmaco di prima scelta nel trattamento delle CBP causate da patogeni Gram-negativi. Tuttavia, la sua efficacia è molto variabile, con tassi di eradicazione che oscillano tra il 33% e il 71%[204,205]. Si ipotizza che questo parziale successo terapeutico sia dovuto a casi di scarsa penetrazione del trimetoprim piuttosto che alla presenza o allo sviluppo di microrganismi resistenti. Già cinque decenni fa fu riportato che la limitata efficacia del trimetoprim era probabilmente legata alla scelta di cicli di trattamento brevi (fino a 15 giorni), che causavano frequenti ricadute dell'infezione provocate dal microrganismo primario. L'efficacia sub-ottimale di questo farmaco potrebbe essere dovuta al fatto che il trimetoprim è una base debole che, in un ambiente basico quale quello del lume ghiandolare prostatico in presenza di infezione e flogosi, è presente in forma indissociata e lipofila, quindi incapace di accumulare, attraverso il meccanismo di 'trappola ionica', nel medium alcalino[205,206].

Benché siano solubili in acqua e carichi positivamente, gli aminoglicosidi riescono a penetrare nei tessuti prostatici, raggiungendo concentrazioni sufficienti a garantire la loro azione battericida, sia in monoterapia sia in sinergia con antibiotici beta-lattamici[207]. Di tutti gli aminoglicosidi, l'amikacina mostra la più alta concentrazione media sia nel tessuto sia nelle secrezioni prostatiche[208]. Inoltre, è stato dimostrato sperimentalmente, nella prostata di ratto con prostatite cronica batterica sperimentale, che l'amicacina può sviluppare un'attività antibiotica in grado di ridurre le lesioni patologiche dell'infiammazione e riparare il danno tissutale[209]. La tossicità renale, cocleare e vestibolare degli aminoglicosidi suggerisce particolare cautela nella somministrazione di questi farmaci per periodi prolungati. Tuttavia, alcuni studi di coorte hanno mostrato risultati interessanti quando l'aminoglicoside è somministrato da solo o in associazione con beta-lattamici (eradicazione microbiologica di circa il 78%)[210].

Purtroppo la tetraciclina minociclina e la lincosamide clindamicina possiedono un'efficacia limitata contro i microorganismi Gram-negativi. Le tetracicline, tra cui la minociclina e la doxiciclina, hanno caratteristiche farmacodinamiche favorevoli, e possono essere scelte per il trattamento della CBP causata da microorganismi Gram-positivi[211,212]. Al momento non sono disponibili studi clinici estesi a popolazioni sufficientemente ampie di pazienti per confermare questo dato empirico. In un numero limitato di pazienti, la minociclina ha mostrato un'efficacia che si avvicina a quella dei fluorochinoloni nel trattamento della CBP causata da microorganismi Gram-positivi, il che suggerisce che questa tetraciclina potrebbe essere utilizzata come alternativa in presenza di controindicazioni (resistenze, fattori di rischio, storia di tendinopatie, ecc.) ai fluorochinoloni[212].
La minociclina puo essere somministrata nel trattamento della prostatite cronica da bacilli Gram-positivi e Gram-negativi multiresistenti (MDR). È rapidamente assorbita in seguito a somministrazione orale e, a differenza di altre tetracicline, il suo assorbimento non è compromesso dall'assunzione di cibo. L'emivita del farmaco è più lunga (18 ore) cosí come i suoi livelli sierici (il doppio o quattro volte) rispetto alle altre tetracicline[213]. La minociclina è più liposolubile delle altre tetracicline, il che ne favorisce la penetrazione prostatica[211,214]. La durata del trattamento non è chiaramente definita. L'intervallo raccomandato è da 4 a 6 settimane, tuttavia la percezione attuale, sebbene supportata dai risultati di studi clinici, si basa principalmente sull'esperienza e sulla opinione di esperti[215].

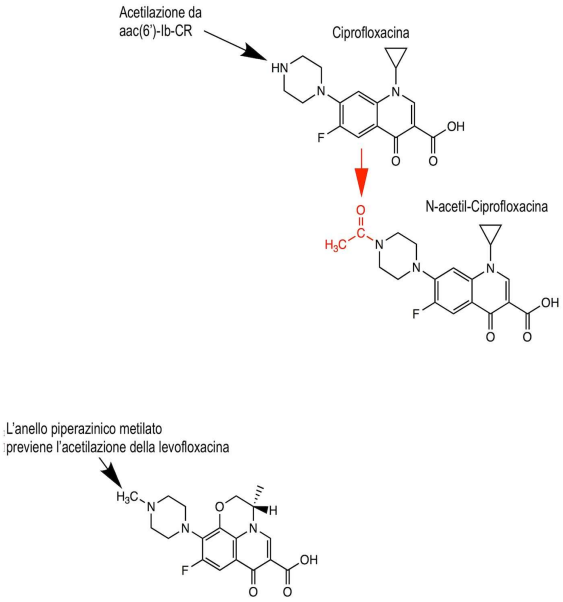
Nell'ultimo decennio sono stati pubblicati i risultati di numerosi studi sull'efficacia dei macrolidi nel trattamento della prostatite cronica batterica causata da agenti patogeni intracellulari. Il trattamento delle prostatiti causate da agenti patogeni comuni non è sempre fattibile a causa dello spettro antibatterico relativamente ristretto dei macrolidi. Tuttavia, l'aumento della frequenza di infezioni causate da microorganismi Gram-positivi, nonché la sempre più diffusa resistenza ai fluorochinoloni rendono l'uso dei macrolidi un'opzione terapeutica interessante, anche a causa delle buone proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche di questa classe di farmaci. I macrolidi sono infatti capaci di accumulo intracellulare, soprattutto nei macrofagi presenti nel sito di infezione, e possiedono

interessanti proprietà immunomodulatorie, anti-infiammatorie, anti proliferativi ed anti-biofilm[216]. Quest'ultima caratteristica rende i macrolidi interessanti particolarmente per il trattamento di infezioni croniche come la CBP, la cui persistenza e difficile eradicazione sono da ascriversi alla presenza di biofilm[217].

A questo proposito, la terapia di associazione fluorochinolone-macrolide, somministrata anche a cicli ripetuti, sembra raggiungere alti tassi di eradicazione a lungo termine, associati al miglioramento sintomatologico, all'attenuazione del quadro infiammatorio e al miglioramento della funzione sessuale[218].

Gli studi eseguiti negli ultimi decenni sul trattamento delle CBP causate da comuni uropatogeni Gram-negativi e Gram-positivi hanno ripetutamente confermato che nessun antibiotico fra quelli sopra menzionati ha un'efficacia paragonabile a quella dei fluorochinoloni. È dimostrato che il tasso di trattamento (eradicazione batterica) ottenuto con il trimetoprim-sulfametossazolo è inferiore a quello della norfloxacina (67 vs. 92%); inoltre, in pazienti che non avevano mostrato risposta ad un precedente trattamento con trimetoprim-sulfametossazolo, la norfloxacina ha raggiunto tassi di eradicazione fino al 64%. I fluorochinoloni di più recente generazione, quali ad esempio la ofloxacina, la levofloxacina e la prulifloxacina, mostrano una maggiore efficacia rispetto alla norfloxacina in termini di tassi di eradicazione batterica, probabilmente a causa dei più alti tassi registrati di resistenza a *E. coli* nei confronti di quest'ultima e nonostante l'esistenza di suscettibilità crociata fra fluorochinoloni diversi[219,220,221,222]. È importante ricordare che non tutti i patogeni resistenti mostrano lo stesso grado di suscettibilità ai fluorochinoloni, perchè a causa della differente conformazione chimica, alcuni farmaci appartenenti a questa classe non sono substrato degli enzimi batterici deputati a modificarne la struttura. Un esempio molto importante di questa tipologia di enzimi è rappresentato dalla forma mutata delle acetiltransferasi degli aminoglicosidi. Questo enzima, in grado di acetilare e inattivare gli aminoglicosidi, nella sua forma mutata codificata dal gene plasmidico *aac(6')-Ib-cr* ha acquisito la capacità di acetilare la porzione piperazinica di chinoloni quali ciprofloxacina e norfloxacina[223].

Figura 11: Rappresentazione schematica dell'anello piperazinico



Tuttavia, come mostrato in figura, l'anello piperazinico di farmaci quali la levofloxacina e l'ofloxacina possiede un anello piperazinico metilato, e quindi ben protetto, dall'acetilazione ad opera della *aac(6')-Ib-cr.* Una revisione sistematica e metanalisi, basata su 18 studi randomizzati che comprendevano un totale di 2196 pazienti, non ha riscontrato differenze significative nell'efficacia clinica e microbiologica e nel tasso di effetti collaterali tra vari fluorochinoloni tra cui la ciprofloxacina, la levofloxacina, la lomefloxacina, l'ofloxacina e la prulifloxacina[224]. Tuttavia, i nuovi fluorochinoloni offrono alcuni vantaggi rispetto ai farmaci di precedenti generazioni (norfloxacina o ciprofloxacina), grazie alla loro azione contro i patogeni anaerobi e intracellulari (principalmente *Chlamydia trachomatis* ed *Ureaplasma urealyticum*)[225].

Oltre alla capacità dei farmaci antibatterici di attraversare le barriere tissutali e raggiungere l'epitelio ghiandolare e duttale, di particolare

importanza nella scelta del trattamento per la prostatite batterica cronica è il fattore legato alla resistenza dei batteri patogeni ai farmaci antibatterici[226]. I dati epidemiologici riguardanti le CBP sono piuttosto insufficienti e frammentari e non consentono di determinare in modo inequivocabile se i tipi di agenti patogeni e le loro suscettibilità agli antibiotici differiscano in modo significativo da quelli coinvolti nelle comuni infezioni del tratto urinario. I dati disponibili finora sono spesso contraddittori, il che è spiegato dal numero e dal tipo di studi effettuati. Un'analisi delle farmacoresistenze dei patogeni isolati nelle colture di secrezioni prostatiche in uomini sterili con prostatite cronica, ha documentato la presenza di Gram-positivi nel 30% dei casi, di *Mycoplasmata* nel 13% dei casi, e di vari agenti patogeni Gram-negativi nel 16% dei casi[203]. Per quanto riguarda la resistenza antimicrobica degli Stafilococchi, è stata evidenziata una completa suscettibilità alla vancomicina (0% di isolati resistenti) e un tasso di resistenza quasi totale contro le penicilline (76.9% -100%). Altrettanto elevato era il tasso di resistenza nei confronti dell'eritromicina e della clindamicina (100%) dello *Streptococcus agalactiae* che mostrava totale suscettibilità al trimetoprim-sulfametossazolo e agli aminoglicosidi (0%). I micoplasmi mostravano elevati livelli di resistenza contro l'eritromicina (100%) e suscettibilità verso la doxiciclina e la fosfomicina (0%)[203]. In contrasto con queste evidenze, l'analisi delle farmacoresistenze di agenti patogeni in una coorte di uomini con prostatite cronica caratterizzata da sintomatologia dolorosa ha mostrato una prevalenza di patogeni Gram-negativi pari al 45.6%, di cocchi Gram-positivi pari al 31.5% e percentuali varie di agenti patogeni diversi, fra cui i micoplasmi erano presenti con prevalenza pari all'1%. Per quanto riguarda la chemoresistenza di questi isolati, gli stafilococchi mostravano il più alto tasso di resistenza nei confronti delle tetracicline, mentre *E. coli mostrava* il più alto tasso di resistenza nei confronti del trimetoprim-sulfametossazolo[227].

Negli ultimi anni si osserva un drammatico aumento della resistenza di molti patogeni ai fluorochinoloni. I patogeni Gram-negativi altamente resistenti (Multidrug-resistant, MDR-GNB) sono un problema crescente che coinvolge anche le infezioni alla prostata e alle vie urinarie. Come rimedio a questo preoccupante fenomeno, Jiang e Collignon

suggeriscono l'impiego dell'azitromicina nel trattamento di infezioni da *E. coli* MDR[228], mentre Drekonja e Johnson raccomandano l'uso della tigeciclina[229]. In uno studio sperimentale, Gardiner e collaboratori hanno misurato i livelli di fosfomicina (una singola dose di 3 grammi somministrata per via orale) estratta da materiale bioptico prostatico, risultante in un livello medio di 6.5 ± 4.9 mg/gr, considerevolmente superiore alle concentrazioni raggiunte somministrando fluorochinoloni alle dosi terapeutiche[230].

Inoltre, la somministrazione di fosfomicina permette di mantenere concentrazioni terapeutiche del farmaco per un periodo di 17 ore. Questo dato suggerisce che sia possibile ottenere concentrazioni prostatiche sufficienti del farmaco, e che la fosfomicina possa rappresentare una possibile opzione nel trattamento delle prostatiti batteriche causate da patogeni Gram-negativi multiresistenti. Ad avvalorare questa ipotesi, un numero crescente di studi sta documentando l'efficacia e la tollerabilità della fosfomicina, somministrata per periodi di alcune settimane, a pazienti con diagnosi di CBP[231]. Somministrando fosfomicina (3 gX48h per 6–12 settimane) ad una coorte di 44 pazienti, affetti da CBP causata da *Escherichia coli* (66%), *Klebsiella* spp. (14%) e *Enterococcus faecalis* (14%), il 59% dei quali era MDR (33 ceppi su 44 erano resistenti ai fluorochinoloni) e il 23% dei quali mostrava un fenotipo ESBL, Karaiskos e colleghi hanno ottenuto tassi di eradicazione dell'86% a fine terapia e del 77% dopo un follow-up di 6 mesi[232]. Questi dati sono sicuramente incoraggianti; si attendono conferme da nuovi studi randomizzati.

Di fronte all'impossibilità di somministrare oralmente farmaci di prima o di seconda scelta, molti clinici sono costretti a trattare le CBP con antibiotici noti per non mostrare una distribuzione ottimale al tessuto prostatico. Kuiper e colleghi hanno pubblicato i risultati di una serie di 11 casi di CBP causata da *E. coli* resistente ai chinoloni e al co-trimossazolo, trattata con dosi quotidiane intravenose di ceftriazone (2 g/die) per 6 settimane. Nove pazienti mostravano remissione clinica e 7 eradicazione microbiologica al follow-up di 3 mesi. Il trattamento era ben tollerato e nessun paziente ha interrotto la terapia a causa dell'insorgenza di effetti indesiderati o avversi[233].

Lo scopo del trattamento delle PCB non si limita all'eradicazione dei patogeni implicati nell'infezione, ma dovrebbe essere anche finalizzato alla prevenzione delle recidive di malattia. L'evidenza che i patogeni possano sopravvivere al trattamento all'interno di biofilm ha orientato la clinica e la ricerca verso trattamenti antibatterici a lungo termine, spesso con dosi di farmaci più elevate. La letteratura medica riporta durate minime del trattamento antibatterico che variano fra 2 e 12 settimane[234,235]. Come già accennato, le linee guida di varie società scientifiche internazionali sono concordi nel raccomandare periodi di trattamento della durata di 4-6 settimane con fluorochinoloni. Uno schema di questo tipo dovrebbe favorire l'eradicazione microbiologica, evitando il più possibile l'insorgenza di effetti avversi.

Molti studi dimostrano che l'eradicazione microbiologica non sempre va di pari passo con la scomparsa dei sintomi delle CBP. In uno studio eseguito su una coorte di pazienti trattati con terapia antibatterica, il 90.27% dei soggetti interessati mostrava eradicazione microbiologica a un mese dal termine del trattamento. Tuttavia, solo il 64,58% dei pazienti ha dichiarato di provare un sollievo completo o quasi completo dai sintomi[236]. Questa differenza fra successo microbiologico e miglioramento dei sintomi non sembra diminuire nel tempo: Naber e coll. riferiscono che a 6 mesi dal trattamento, a fronte di un tasso di eradicazione microbiologica del 91.2%, il miglioramento clinico è rilevabile nel 61.9% dei casi[237]. Inoltre, di fronte a un iniziale successo della terapia in termini di eradicazione microbiologica e di miglioramento dei sintomi, le condizioni di una frazione di pazienti sembra peggiorare gradualmente nel tempo. Alcuni autori riportano un tasso di recidiva tra il 25 e il 30% durante l'anno successivo al trattamento di casi di CBP documentati con coltura, mentre Panagopoulos e coll. riferiscono tassi di ricaduta fino al 35.3% a soli 4-5 mesi dal termine della terapia[227,238,239]. Naber et al. hanno riportato le seguenti percentuali di eradicazione batterica al follow-up: 82.1% a 3 mesi, 76.4% a 6 mesi e 59.1% a 9 mesi dopo il trattamento con ciprofloxacina[240]. In modo analogo, Weidner e coll. hanno riportato tassi di eradicazione microbiologica pari al 92% a 3 mesi, all'80% a 12 mesi e al 70% a 24 mesi dopo il trattamento con ciprofloxacina[241]. Pertanto, è plausibile prevedere un tasso di recidiva di

circa il 30% in un periodo di 5-24 mesi dopo il trattamento. Non è nota l'esistenza di indici prognostici di ricaduta. Non è neppure ben definita la relazione fra durata del trattamento e dose somministrata. Terapie a breve termine basate su dosi più elevate (levofloxacina 750 mg/die per 2-3 settimane) sono state confrontate con protocolli terapeutici raccomandati (levofloxacina 500 mg/die per 4 o 6 settimane)[242]. Drekonja e coll. hanno dimostrato che una durata del trattamento più breve non è associata a risultati peggiori. Tuttavia, i pazienti con storia pregressa di prostatite avevano una maggiore probabilità di andare incontro a recidiva[243]. Questa evidenza probabilmente indica che il trattamento di più breve durata non porta a risultati a lungo termine simili a quelli mostrati dai protocolli standard di trattamento. Questa osservazione concorda con i risultati di Magri e colleghi, che hanno dimostrato che i pazienti che mostrano persistenza del patogeno causativo in seguito a un trattamento di 6 settimane con ciprofloxacina e azitromicina, possono essere trattati con un secondo ciclo dello stesso trattamento, il che permette di mantenere buone percentuali di eradicazione, limitando le recidive[244]. Inoltre, Kolumbić Lakos et al. hanno somministrato a pazienti con sintomi gravi, che mostravano più di due recidive nei precedenti 12 mesi, azitromicina (500 mg/giorno) e ciprofloxacina (800 mg/die) per via intravenosa per 3 giorni, seguite da ciprofloxacina per os (1 g/die) per 25 giorni. Questo tipo di trattamento, più aggressivo, ha provocato eradicazione batterica nel 90% dei casi e un miglioramento dei sintomi nell'83% dei soggetti interessati[245].

Benché non sia possibile prevedere quali pazienti vadano incontro a recidiva e in quanto tempo, alcuni autori hanno suggerito di somministrare un trattamento profilattico a soggetti ritenuti propensi a sviluppare ricadute dell'infezione. Pertanto, nei casi di episodi febbrili di prostatite cronica batterica, in soggetti con comorbidità particolari (p. es. immunodeficienze, diabete, ecc.), il cui stato può portare a una diagnosi ritardata con progressione sfavorevole di malattia, viene suggerito un trattamento profilattico da effettuare dopo il trattamento principale.

Nei pazienti che si trovano in trattamento anticoagulante va verificato se il trattamento antibiotico a lungo termine possa aumentare il tasso di protrombina al di sopra dei livelli di accettabilità. Nei casi di episodi

non febbrili di prostatite cronica, in pazienti soggetti a tre o più recidive all'anno, si può raccomandare un trattamento profilattico sotto forma di cicli ripetuti di terapia antibiotica. Il protocollo profilattico in questi casi non è chiaramente definito. Solitamente viene usato un quarto o la metà della dose di trattamento prima di coricarsi, utilizzando farmaci quali come la nitrofurantoina, il trimetoprim-sulfometossazolo, il trimetoprim in monoterapia, la tetraciclina e l'amoxicillina. Sfortunatamente, cicli ripetuti di terapia antibiotica non sono sempre in grado di prevenire le ricadute e quindi migliorare la qualità della vita dei pazienti con prostatite batterica cronica[246]. Inoltre, la lunghezza della terapia in caso di trattamento profilattico rimane sconosciuto. Tuttavia, periodi lunghi (mesi) sono considerati più efficaci e promettenti, anche se i trattamenti prolungati possono essere associati a fastidiosi effetti collaterali (p.es. problemi gastrointestinali) e probabilmente alla comparsa di farmacoresistenze[247].

Non esistono linee guida specifiche per il trattamento della prostatite cronica batterica associata a patogeni atipici e intracellulari. In effetti, la diagnosi di infezioni da agenti patogeni intracellulari come *Chlamydia trachomatis, Ureaplasma urealyticum e Mycoplasma hominis* richiede esami più specializzati, che non vengono eseguiti nell'ambito del controllo standard della prostatite, solitamente limitato ai Gram-positivi e -negativi, proposto dalle linee guida internazionali. Pertanto, quando si sospetti la presenza di patogeni intracellulari, e in assenza di una diagnosi effettuata con i metodi indicati, possono essere utilizzati fluorochinoloni di più recente generazione quali la levofloxacina, l'ofloxacina e la prulifloxacina, che comprendono nel proprio spettro di attività anche questi patogeni[248]. In un interessante studio, Cai e collaboratori hanno confrontato l'esito del trattamento di casi di prostatite da *Clamydia* con prulifloxacina 600 mg una volta al giorno per 2 settimane contro doxiciclina 100 mg due volte al giorno per 3 settimane. Gli autori hanno mostrato che il trattamento con prulifloxacina garantisce migliori tassi di eradicazione microbiologica rispetto alla doxiciclina (riduzione statisticamente significativa dei livelli di IgA mucosali e di IL-8). L'efficacia clinica era invece equivalente al trattamento con doxiciclina[249].

Come si è detto, benché i fluorochinoloni siano farmaci di prima scelta nelle prostatiti batteriche croniche (grado di raccomandazione IIb, Linee guida dell'Associazione Urologica Europea), alcuni studi clinici hanno documentato l'efficacia terapeutica di questi farmaci anche in quelle prostatiti croniche classificate come "abatteriche" (e classificate come CP/CPPS). Secondo la nostra esperienza clinica, molte di queste prostatiti presunte abatteriche potrebbero corrispondere a casi non diagnosticati di infezioni da patogeni intracellulari, anaerobi o 'difficili'. Questo fenomeno e stato osservato anche da altri ricercatori[3],[250]. In uno studio prospettico di Skerk et al., 89 pazienti con sintomi di prostatite cronica e reperto PCR positivo di *Chlamydia* sono stati randomizzati in due gruppi trattati con una dose totale di 4.5 g azitromicina (500 mg/die per 3 giorni consecutivi alla settimana) o con ciprofloxacina (500 mg b.i.d.) per tre settimane. Sei settimane dopo il trattamento è stata rilevata una percentuale di eradicazione batterica significativamente più alta, accompagnata da remissione clinica, nel gruppo trattato con azitromicina[251]. Pertanto, se con metodi specifici vengono diagnosticati patogeni intracellulari, i macrolidi (p. es. azitromicina, claritromicina) o le tetracicline possono garantire un idoneo successo terapeutico[139]. La combinazione fra un macrolide e un fluorochinolone sembra raggiungere percentuali di successo ancora più elevate: Magri e colleghi hanno riscontrato la remissione dei sintomi e una significativa riduzione dei livelli di PSA in pazienti con prostatite da *Chlamydia trachomatis* (rilevata mediante analisi DNA/RNA, in presenza di VB1 negativo e EPS/VB3/eiaculato positivo) trattati con levofloxacina (500 mg/die) e azitromicina (500 mg/die per tre giorni consecutivi alla settimana) in associazione per 4 settimane[252].

La durata della terapia antibatterica nei casi di prostatite cronica da *C. trachomatis* non è chiaramente definita. In generale si tende a ridurre il trattamento della prostatite da *C. trachomatis* rispetto al trattamento standard per la prostatite batterica cronica causata da comuni patogeni Gram-positivi o Gram-negativi: Skerk et al. riportano un periodo di trattamento più breve (15 giorni) con una dose totale di azitromicina pari a 4.5 gr. Nello studio di Magri et al., tuttavia, nei pazienti con prostatite complicata da uretrite da *Chlamydia trachomatis* sono state necessarie

ulteriori settimane di trattamento per ottenere l'eradicazione dei patogeni e alleviare i sintomi[251,252].

Per quanto riguarda la prostatite cronica da *Mycoplasma hominis*, è noto che questo patogeno è naturalmente resistente a eritromicina e azitromicina. Cao e coll. riferiscono un tasso di resistenza superiore al 50% acquisita nei confronti di tetraciclina, acetilspiramicina, e ofloxacina, mentre la sensibilità a minocicina e doxiciclina varia in quello studio tra il 70 e l'80%[35].

Per il trattamento delle infezioni della prostata da *Ureaplasma urealyticum*, Kalinina e Tiktinski suggeriscono una combinazione antibatterico/interferone, mentre per la prostatite cronica da *Trichomonas vaginalis,* Vickovic e colleghi, suggeriscono la somministrazione di metronidazolo 1.5 g/die per 7-14 giorni[59,253].

Tradizionalmente, le infezioni gonococciche sono trattate con penicilline o cefalosporine. Tuttavia, la suscettibilità di *Neisseria gonorrhoeae* ai beta-lattamici varia grandemente. In alcune parti del mondo alcuni autori che segnalano livelli molto elevati di resistenza[35].

In Europa, la resistenza di *N. gonorrhoeae* verso ciprofloxacina è del 50%. La resistenza verso azitromicina è pari al 7,5%, e si osserva un aumento della MIC verso ceftriaxone, ma per il momento senza resistenza (nessun isolato è al momento caratterizzato da una MIC >0,125 mg/L). Anche la resistenza verso cefixime è del 2,1% e nessuna resistenza è segnalata verso la spectinomicina[254]. Tuttavia, sempre più di frequente sono pubblicati reports che mostrano un aumento della prevalenza di resistenze.

A questo va associato lo svantaggio dato dalla penetrazione molto limitata dei beta-lattamici nella ghiandola prostatica. Per questo motivo, per le prostatiti gonococciche sono stati utilizzati nel passato i fluorochinoloni. Tuttavia, sono stati segnalati alti tassi di resistenza dei gonococchi a questi farmaci[35]. La suscettibilità di *N. gonorrhoeae* per la spectinomicina e le cefalosporine sembra essere soddisfacente. Tuttavia, la distribuzione di questi farmaci al tessuto ghiandolare prostatico è limitata. In alternativa a questi farmaci si può somministrare un trattamento con doxiciclina per 3-4 settimane con soddisfacenti risultati[35]. Non esistono linee guida ufficiali per il trattamento delle infezioni croniche prostatiche dovute a *N. gonorrhoeae*,

né è noto il tempo necessario per l'eradicazione microbiologica, e i riferimenti bibliografici in proposito sono generalmente scarsi. Zhou e coll. riferiscono che il trattamento con una singola somministrazione intravenosa di azitromicina ha portato all'eradicazione del patogeno e alla completa remissione dei sintomi nel 63.15% di una piccola serie di pazienti con prostatite gonococcica[255].

5.2.2.-Terapie complementari per il controllo delle recidive

Allo scopo di ridurre il numero e la frequenza delle ricadute alcuni autori suggeriscono la somministrazione di una combinazione di fitoterapici e antibiotici. Cai e coll. hanno paragonato l'associazione fitoterapici/fluorochinoloni con i fluorochinoloni in monoterapia, riscontrando una riduzione statisticamente significativa nella frequenza dielle ricadute, misurata sei mesi dopo il trattamento, in favore della terapia di associazione[256]. In uno studio sperimentale, la combinazione di estratto di aglio e ciprofloxacina ha ottenuto una riduzione statisticamente significativa dell'eradicazione batterica e un miglioramento dei parametri infiammatori rispetto al trattamento con il solo chinolone[257]. Inoltre, Aliaev e coll. hanno osservato che l'aggiunta di agenti fitoterapici al trattamento antibatterico provoca una diminuzione della percentuale di recidive che si può prolungare per un periodo di 5 anni[258]. Per ragioni non ancora completamente chiarite, l'efficacia di queste terapie associative sembra dipendere dal tipo di agenti patogeni (comuni o intracellulari) coinvolti nell'infezione: rispetto ad un gruppo di controllo trattato con la sola sparfloxacina, Kulchavenia et al. hanno riscontrato che la terapia di associazione di sparfloxacina con un estratto di *Serenoa repens* permette di raggiungere un tasso di eradicazione microbica quattro volte superiore in infezioni da *E. coli*, due volte superiore in infezioni da *Chlamydia trachomatis* e di simile entità in infezioni da *Ureaplasma urealyticum*[259].

Altri studi, tuttavia, non hanno trovato differenze di *endpoint* (eradicazione batterica) in seguito all'associazione di antibatterici con agenti fitoterapici nel trattamento della prostatite cronica batterica[260,261]. Qualora esista un'interazione positiva fra antibatterici e fitoterapici, il suo meccanismo è al momento sconosciuto. A tutt'oggi si può dire che l'aggiunta di fitoterapici

potrebbe facilitare l'azione dei farmaci antibatterici sia direttamente, tramite un meccanismo antinfiammatorio, sia indirettamente, tramite meccanismi di apoptosi antiandrogena provocata da fitoestrogeni contenuti in alcuni preparati fitoterapici. L'ipotesi che un trattamento di tipo ormonale possa contribuire positivamente alla terapia antibatterica è supportata dai risultati di due diversi studi sperimentali. Una ricerca di Seo et al. ha riportato percentuali più basse di colture batteriche positive e una migliore risposta all'infiammazione (verificata istologicamente) in un gruppo trattato con una combinazione di terapie ormonale e antimicrobica (finasteride-ciprofloxacina), rispetto a un gruppo di controllo (ciprofloxacina in monoterapia)[262]. Un secondo studio ha ottenuto simili risultati, dimostrando l'efficacia di un blocco androgenico farmacologico o chirurgico (senza l'aggiunta di antimicrobico) rispetto a un gruppo di controllo[263].

È tuttavia difficile trarre conclusioni definitive a riguardo. Infatti, uno studio sperimentale più recente ha evidenziato che la *Serenoa repens,* alla quale sono state attribuite attività antiandrogeniche, può indurre effetti terapeutici, indipendenti dagli androgeni, sulla proliferazione / infiammazione dell'epitelio ghiandolare prostatico[264]. Alcune sostanze contenute in semi, radici e bulbi mostrano effetti simili quando sono co-somministrate con antibiotici in pazienti con prostatite cronica batterica: Sohn e colleghi hanno studiato l'effetto dell'aglio su un modello sperimentale di prostatite cronica. La somministrazione di un estratto di aglio, associato alla terapia antibiotica, risulta in percentuali più basse di coltura batterica positiva e una migliore risposta istologica rispetto sia a un gruppo di controllo (nessuna terapia) che a un gruppo trattato col solo antimicrobico (ciprofloxacina)[257]. Lee e colleghi hanno dimostrato un fenomeno analogo somministrando in associazione catechine e un fluorochinolone (ciprofloxacina)[265]. Sia nel caso dell'aglio che delle catechine si ritiene che l'azione sinergica con i farmaci antibatterici sia dovuta alle proprietà antinfiammatorie di questi prodotti nutraceutici.

L'aggiunta di un bloccante dei recettori alfa-adrenergici (α-bloccante) alla terapia antimicrobica può migliorare le percentuali di successo del trattamento antibatterico e ridurre la frequenza di recidiva[266].

Non è noto come gli alfa-bloccanti possano influenzare il trattamento e la prevenzione delle recidive di prostatite. È possibile che ciò si ottenga in due modi: prevenendo il reflusso di urina nei dotti prostatici mediante l'antagonismo sui recettori alfa1A[267], o inducendo apoptosi nelle cellule epiteliali e stromali prostatiche[268]. Entrambi i meccanismi presuppongono la presenza di ostruzione e di ipertrofia benigna della prostata. Qin et al., in un modello sperimentale di prostatite nei roditori, hanno recentemente dimostrato che nei tessuti prostatici l'alfa-litico tamsulosina aumenta la concentrazione prostatica della levofloxacina, prolunga l'emivita tissutale del farmaco e ne riduce la clearance tissutale. Questi risultati indicano che la tamsulosina può migliorare l'effetto locale della levofloxacina nel trattamento della prostatite batterica senza alterare la concentrazione del farmaco nel fegato e nei reni[269]. Kim et al. hanno osservato nelle colture delle urine e del fluido prostatico, oltre che nei campioni istologici prostatici di animali da esperimento, l'effetto inibitorio di un "vaccino" preparato con ceppi di *E. coli* purificati, associato ad un estratto di cranberry (*Vaccinium macrocarpon)*, sullo sviluppo della prostatite cronica. Tale effetto pare essere paragonabile a quello di farmaci antimicrobici quali la ciprofloxacina[270]. Questo effetto potrebbe essere spiegabile con l'azione stimolante del primo componente di questo protocollo, e quella inibente l'adesione mucosale dei patogeni del secondo.

In un contesto diverso Kamalov et al. hanno proposto l'aggiunta di farmaci immunomodulatori alla terapia antimicrobica tradizionale[91]. A questo proposito, Novikov e coll. riportano un significativo miglioramento degli esiti di una terapia basata sull'associazione tra un antibatterico e un polisaccaride vegetale dotato di azione antivirale ed immunostimolante (panavir) in pazienti con prostatite batterica cronica ricorrente[93].

Recentemente, è aumentato l'interesse verso i trattamenti basati sui batteriofagi. Poiché il loro meccanismo d'azione è diverso da quello dei farmaci antimicrobici, potrebbe essere utile aggiungere la terapia fagica al trattamento standard di pazienti con prostatite batterica cronica ricorrente, soprattutto causata da batteri resistenti a più farmaci[271].

5.2.3.-Terapie complementari per alleviare la sintomatologia delle prostatiti: fitoterapici, oligoelementi ed enzimi

Il problema più importante, fastidioso e a volte invalidante per i pazienti con prostatite batterica cronica è rappresentato dal dolore, seguito dalla disfunzione erettile e sessuale e dalla sintomatologia irritativa urinaria. Il sollievo dal dolore e dal disagio arrecato dagli altri sintomi che accompagnano queste sindromi, ed il conseguente miglioramento della qualità della vita dei pazienti, sono problemi di difficile risoluzione. Infatti, il trattamento antibiotico non è sufficiente ad eliminare il dolore, né gli altri sintomi scompaiono concomitantemente all'eradicazione dei patogeni causativi. Per queste ragioni, terapie che associano farmaci antinfiammatori, farmaci che facilitano la minzione e farmaci che migliorano la funzione erettile sono viste con favore dagli specialisti e dagli stessi pazienti.
Per quanto riguarda la sintomatologia dolorosa, antinfiammatori, analgesici, antidepressivi, ansiolitici o miorilassanti, possono essere utilizzati in varie combinazioni, a seconda del profilo generale del paziente e della risposta ai trattamenti precedenti. Sfortunatamente, ad eccezione forse degli antinfiammatori nessuno di questi trattamenti ha come bersaglio la causa del dolore e degli altri sintomi. Inoltre, questi trattamenti non possono essere somministrati per lunghi periodi di tempo.

Grazie alla loro azione antinfiammatoria e alla loro buona tollerabilità, i fitoterapici potrebbero essere usati in associazione ai farmaci antibatterici come iniziale approccio finalizzato al controllo del dolore. Un recente studio ha rilevato differenze statisticamente significative nel ridurre il dolore (senza differenze nell'eradicazione batterica) tra un gruppo di pazienti trattato con terapia di associazione (estratto di *Serenoa repens* e antimicrobico) e un gruppo al solo trattamento antibiotico. Nessuna differenza è stata evidenziata rispetto al miglioramento della disfunzione sessuale. La terapia di associazione ha però contribuito alla risoluzione (o a una più marcata attenuazione) dei disturbi urinari al termine della terapia[236].
In uno studio di Cai e colleghi, un mese dopo la conclusione di una terapia di associazione che includeva fitoterapici (tra cui *Serenoa repens*) e fluorochinoloni, l'89.6% dei pazienti risultava privo di sintomi rispetto al solo 27% dei pazienti trattati con il solo antibiotico[256]. L'efficacia dei fitoterapici

è stata mantenuta nel tempo; infatti, dopo sei mesi dal trattamento si è osservata la persistenza di differenze statisticamente significative tra i due gruppi riguardo alla risoluzione dei sintomi e alla qualità della vita.
Pavone e coll. hanno studiato un'altra combinazione di fitoterapici (*Serenoa repens, Urtica dioica, Pinus pinaster*) riportando una significativa riduzione del dolore e della sintomatologia irritativa urinaria nell'85% del campione. Tuttavia, non sono state osservate differenze in parametri oggettivi quali il flusso urinario di picco e le dimensioni della ghiandola prostatica[272]. Magri e collaboratori hanno riscontrato miglioramenti della sintomatologia dolorosa e minzionale e un miglioramento della qualità della vita nel 94% dei pazienti al termine di un follow-up prolungato di 30 mesi in pazienti sottoposti a terapia di associazione, ripetuta in uno o più cicli, che comprendeva un fluorochinolone e un estratto del fitoterapico *Serenoa repens*[244]. In uno studio a lungo termine, Aliaev e colleghi hanno studiato retrospettivamente l'efficacia di *Serenoa repens* (320 mg/die) e hanno evidenziato un miglioramento nel punteggio del test IPSS e nella funzione sessuale, prolungato fino a 5 anni dopo la fine del trattamento[258]. In uno studio comparativo sull'efficacia dell'estratto di polline in pazienti con prostatite cronica batterica, Aslamazov et al. hanno evidenziato una differenza statisticamente significativa sia nel sollievo dal dolore e dalla disuria, misurati con il test NIH-CPSI, sia nella qualità della vita, a favore di un braccio costituito da pazienti trattati con terapia di associazione (antibatterico ed estratto di polline) rispetto a un gruppo trattato con una monoterapia antibatterica[273]. Come già detto nel capitolo precedente, nello studio sperimentale di Sohn et al. è stata confermata l'attività antinfiammatoria di un estratto di aglio, attribuita al suo alto contenuto di zolfo, che inibisce l'attivazione di enzimi proinfiammatori nella prostata. Inoltre, a carico dell'aglio sono stati osservati anche effetti antimicrobici ed attività sinergica con la ciprofloxacina, effetti che potrebbero giustificare la superiore frequenza di eradicazione batterica rispetto al gruppo di controllo[257]. Questo dato preclinico non è stato però ancora confermato nel contesto di un trial su soggetti umani.

Il selenio è un elemento chimico presente nell'organismo in un gran numero di proteine essenziali, le selenoproteine. Venticinque di queste

proteine sono state finora identificate. Queste includono: (1) le perossidasi, che hanno importanti proprietà antinfiammatorie e proteggono le membrane cellulari dall'azione tossica delle specie radicaliche dell'ossigeno; (2) le deiodinasi, che sono coinvolte nella produzione della forma attiva dell'ormone tiroideo (T3); e (3) le proteine coinvolte nella replicazione e nella riparazione del DNA. La funzione principale del selenio come componente dell'enzima glutatione perossidasi è la prevenzione della perossidazione dei lipidi. Come importante antiossidante (specialmente se combinato con vitamina E), protegge il sistema immunitario prevenendo la formazione di radicali liberi[274,275]. Uno studio sperimentale su un modello di prostatite da *Escherichia coli* nel ratto ha dimostrato che la somministrazione profilattica di selenio riduce significativamente l'incidenza di infezioni batteriche e limita il tasso di infiltrazione delle cellule infiammatorie nei tessuti prostatici in modo analogo a quanto accade nelle persone non infette[276].

La ialuronidasi è un enzima i cui substrati specifici sono i glicosaminoglicani (acido ialuronico, condroitina, condroitina 4-solfato, condroitina 6-solfato), molecole responsabili della coesione del tessuto connettivo. La proprietà più nota della ialuronidasi è la capacità di depolimerizzare il collagene nella cute e di inattivare il legame delle molecole di collagene ed elastina attraverso lisi dell'acido ialuronico. Come risultato di questa idrolisi, si riduce sia la viscosità dei glicosaminoglicani sia la loro capacità di legare acqua e ioni metallici. Di conseguenza, la permeabilità dei tessuti aumenta, il trofismo migliora, l'edema diminuisce, gli ematomi si dissolvono, l'elasticità delle aree ulcerate aumenta e le aderenze vengono eliminate. Nella sua applicazione clinica, la ialuronidasi serve a trattare le reazioni granulomatose di corpi estranei. La decomposizione dell'acido ialuronico facilita e accelera il restauro tissutale e riduce il disagio del paziente[277,278]. Pushkar e coll. hanno confrontato, in un piccolo numero di pazienti con prostatite cronica documentata, un protocollo basato sulla la sola terapia antimicrobica (gruppo di controllo) con un'associazione basata su farmaci antibatterici e *Longidase* (ialuronidasi e bromuro di azoxime), somministrato come ciclo di 10 iniezioni di 3000 UI ciascuna. L'aggiunta di ialuronidasi al trattamento standard ha ridotto

significativamente i sintomi della malattia e risolto le lesioni infiammatorie nella prostata[279]. Grazie all'azione antinfiammatoria della ialuronidasi e alla sua buona tollerabilità, è auspicabile che risultati di studi effettuati su ampie popolazioni di pazienti, aprano nuove prospettive terapeutiche in questo senso.

5.2.4.-Tecniche accessorie non invasive, procedure invasive minori e trattamento chirurgico.

In caso di mancata risposta o di risposta insoddisfacente alla farmacoterapia, l'obiettivo principale della gestione dei pazienti con prostatite cronica batterica è l'alleviamento dei sintomi e il miglioramento della qualità della vita. In questo quadro, tecniche complementari non invasive, procedure invasive minori e trattamenti chirurgici potrebbero offrire qualche beneficio.

Il massaggio prostatico semplice e ripetuto durante il trattamento antibatterico è suggerito dall'esperienza pratica di molti specialisti[280], benché tale dato empirico sia supportato da pochi studi, dai risultati piuttosto incerti. In un piccolo studio su due gruppi di pazienti con prostatite cronica, un protocollo di terapia di associazione comprendente sparfloxacina (fluorochinolone di terza generazione) e l'applicazione di magneti vibranti con dispositivo VMLG-10 nella prostata, è stato paragonato alla combinazione di una terapia antimicrobica con sparfloxacina associato a 10 sessioni di massaggio prostatico semplice. I risultati dello studio hanno mostrato che l'eradicazione dei patogeni causativi è stata ottenuta nel 92% dei pazienti nel primo gruppo e nell'86.4% del secondo.

Il trattamento ha inoltre attenuato significativamente la sintomatologia, ha normalizzato il conteggio dei leucociti nelle secrezioni prostatiche e ha ridotto il volume della ghiandola prostatica[281]. Uno studio simile ha confrontato l'efficacia della combinazione del massaggio prostatico con apparato Magnetolaser con inoculo simultaneo di ialuronidasi contro il trattamento basato sulla sola ialuronidasi in pazienti con prostatite cronica (batterica e non batterica). L'analisi dei risultati ha mostrato che entrambi gli approcci hanno indotto riduzioni analoghe della severità dei sintomi, normalizzazione dei marcatori di laboratorio, urodinamici ed immunologici,

modifiche strutturali nel parenchima prostatico e una regressione di malattia della durata di almeno 12 mesi[282]. Ateya et al. hanno studiato la combinazione di massaggio prostatico e terapia antibiotica rispetto al solo trattamento antibiotico in pazienti con prostatite cronica (batterica e non batterica). Tuttavia, il miglioramento di segni e sintomi appare essere indipendente dall'aggiunta del massaggio alla terapia medica[283]. Inoltre, il massaggio prostatico in aggiunta alla terapia con antibiotici e con antinfiammatori sembra non conferire un beneficio addizionale rispetto alla sola terapia medica in pazienti affetti da prostatite cronica e infertilità[284]. In sintesi, le pratiche sopra elencate sembrano alleviare la sintomatologia dolorosa, ma attualmente non esiste una documentazione sufficiente, ottenuta nel contesto di studi disegnati in modo ottimale, per confermare il beneficio delle suddette procedure[285].

Tecniche minimamente invasive, basate sull'applicazione di calore ad alte temperature quali l'ablazione transuretrale con ago (TUNA), e la termoterapia transuretrale a microonde (TUMT), sono state proposte come mezzi complementari nel trattamento della prostatite cronica. Un piccolo studio sull'efficacia dell'ipertermia transrettale a microonde nella prostatite cronica (batterica e non batterica) ha riscontrato un miglioramento dei sintomi, della qualità della secrezione prostatica e dei parametri urodinamici[286]. Nessuna fra le tre procedure suddette è stata studiata nel contesto di trial clinici caratterizzati da un numero elevato di pazienti.

Il trattamento chirurgico per casi semplici di prostatite cronica batterica rappresenta un'opzione estrema e adottata molto raramente. Alcuni ricercatori suggeriscono che la prostatectomia possa essere il trattamento risolutivo in pazienti selezionati con prostatite cronica batterica incurabile. In questi pochi casi è necessaria una estesa prostatectomia transuretrale, con rimozione completa delle aree fibro-calcifiche, la cui presenza influisce in modo significativo sulla sintomatologia[287]. In effetti, i pazienti con calcificazioni prostatiche ed infiltrati infiammatori sono quelli che beneficiano principalmente della prostatectomia transuretrale, che agisce anche sui sintomi di tipo ostruttivo[288]. Va notato, tuttavia, che l'infezione coinvolge spesso porzioni più distali della ghiandola rispetto a quelle rimosse chirurgicamente. Questo può rendere incerto l'esito di una

strategia chirurgica. Inoltre, le potenziali complicanze della chirurgia vanno tenute in considerazione in questi casi.

5.3.-Prostatite cronica non batterica/sindrome del dolore pelvico cronico (categoria III) (categoria III)

La prostatite cronica non batterica/sindrome del dolore pelvico cronico rappresenta la forma più comune di prostatite cronica. Nonostante alcuni agenti eziologici delle CP/CPPS siano stati ipotizzati o identificati, nessun trattamento sintomatico mirato a tali agenti e somministrato in monoterapia ha mostrato risultati che suggeriscono un chiaro effetto risolutivo della sindrome. A questo va aggiunto che una serie di accorgimenti mirati al cambiamento dello stile di vita, dell'alimentazione, dell'attività fisica e di comportamento sessuale possono aiutare indipendentemente ai trattamenti farmacologici, o in associazione ad essi[289]. La farmacoterapia della prostatite cronica non batterica è multidimensionale e comprende numerosi agenti, quali i bloccanti dei recettori alfa-adrenergici, gli antinfiammatori non steroidei, i miorilassanti, i fitoterapici, gli ansiolitici, gli antidepressivi che agiscono sul dolore neuropatico, le terapie ormonali e, non da ultimi, i farmaci antibatterici[290].

Le uniche opzioni terapeutiche per la prostatite non batterica basata su una eziologia certa (o almeno probabile) sono i corticosteroidi e forse gli antibatterici (nel caso di microrganismi atipici o non identificati). Fino ad alcuni decenni fa non erano disponibili dati certi che documentassero l'efficacia di uno di questi trattamenti. Con l'introduzione del test/questionario NIH/CPSI sono stati resi disponibili i dati di numerosi studi clinici che, tuttavia, non hanno rimosso molte incertezze e risolto completamente questioni ancora aperte. Tutto ciò è complicato dal fatto che nei vari studi effettuati sulle CP/CPPS un numero significativo di pazienti allocati ai gruppi di controllo ha riportato risultati soddisfacenti dal trattamento con placebo[291].

Da alcuni anni un gruppo di esperti nordamericani ha proposto l'adozione di un algoritmo diagnostico-terapeutico basato sull'individuazione di un profilo fenotipico personalizzato, basato sui segni e sintomi mostrati dal singolo paziente affetto da CP/CPPS, e di indirizzare così

il trattamento, quasi sempre consistente nell'associazione di farmaci e procedure mirati a tutti i domini riscontrati come positivi. Tale sistema, denominato UPOINT, è in via di diffusione nel mondo. L'acronimo si riferisce ai domini sintomatologici dei pazienti: Urinario, Psico-sociale, Organo-specifico, Infettivo, Neurologico, e di dolorabilità muscolare (Tenderness). A questo algoritmo, un gruppo di esperti europei ha aggiunto un settimo dominio, che descrive la disfunzione Sessuale, generando così il nuovo sistema UPOINTS[292]. All'interno del sistema UPOINT/UPOINTS, il dominio *infezione* ha destato e continua a destare perplessità. I creatori del sistema, infatti ammetterebbero la possibilità dell'eziologia infettiva in una prostatite considerata per definizione non-batterica. D'altra parte, questa decisione potrebbe sottendere l'ammissione di una realtà, in passato drasticamente rifiutata, cioè che batteri patogeni, non ricercati o non individuati, siano agenti eziologici anche di una frazione di queste sindromi.

5.3.1.-Terapia comportamentale

Fattori ambientali, nutrizionali e comportamentali sono stati ritenuti importanti elementi, in grado di condizionare il successo del trattamento delle CP/CPPS. Per quanto riguarda l'alimentazione, è stato osservato che evitare determinati alimenti irritanti per il tratto urinario è associato a un significativo sollievo dei sintomi. Questi alimenti comprendono l'alcool (superalcolici, birra, ecc.), il succo di bacche rosse (mirtillo rosso, uva ursina, ribes, cranberry), il succo di limone, la cola, i cibi piccanti (salse, spezie, peperoncino ecc.), il caffè ed il cioccolato. I pazienti stessi possono identificare gli alimenti che causano loro il maggior disagio a livello del tratto urinario; limitando l'assunzione di ciascuno di essi gli stessi pazienti possono verificare se queste modifiche alimentari sono in grado di migliorare i loro sintomi. Il successo di questa strategia non è scontato, né tantomeno garantito in tutti i pazienti. Inoltre, in alcuni casi, come ad esempio nel caso del cranberry, evitarne l'assunzione può apparire contraddittorio, a causa del ruolo di questi frutti nella prevenzione delle infezioni delle basse vie urinarie.

Evitare determinate attività sportive (bicicletta, equitazione) e determinate pratiche sessuali che causano continui microtraumi a livello del perineo e della prostata, può migliorare i sintomi delle CP/CPPS[293,294].

Inoltre, si ritiene che il massaggio prostatico e l'eiaculazione frequente (ogni tre giorni) possano migliorare la sintomatologia, a causa dell'induzione di un drenaggio naturale delle secrezioni prostatiche che queste pratiche possono provocare. I risultati di cui sopra sono supportati indirettamente da studi che hanno dimostrato una pressione intra-prostatica più elevata nei pazienti con prostatite[295]. Tuttavia, il successo di queste procedure è relativo e riguarda principalmente i pazienti con sintomi persistenti. In realtà, l'esito del trattamento dipende da fattori esterni ed interni che influenzano la risposta dei pazienti[296]. È stato riscontrato che i pazienti con CP/CPPS sottoposti a stress significativo sul lavoro o in famiglia hanno una prognosi peggiore. A questo proposito, la presenza di nevrosi nel quadro psicologico dei pazienti (dominio "P" dell'algoritmo UPOINT[S]) è stata associata ad una risposta al trattamento significativamente peggiore e a livelli più alti di depressione e somatizzazione. L'estroversione, la sensibilità e la coscienza hanno invece avuto qualche effetto sulla presentazione clinica dei pazienti, ma non hanno influenzato in modo significativo la risposta al trattamento[297]. Negli ultimi anni, sono stati fatti sforzi per sviluppare specifici programmi cognitivi comportamentali per gli uomini con CP/CPPS che sono risultati resistenti alla terapia medica standard.

5.3.2.-Bloccanti alfa-adrenergici

La somiglianza dei sintomi del tratto urinario inferiore associati alla prostatite cronica con quelli causati dall'iperplasia prostatica benigna e l'efficacia degli inibitori dei recettori alfa-adrenergici (detti anche alfa-litici, alfa-inibitori o alfa-bloccanti) nel migliorare questi ultimi hanno suscitato l'interesse per il loro uso nel trattamento della CP/CPPS. Questo ha fatto sì che esista un numero sufficiente di studi clinici, che hanno documentato in modo tuttavia non univoco l'efficacia di questi farmaci sulla sintomatologia del basso tratto urinario (dominio "U" dell'algoritmo UPOINT[S])[292,298]. Più specificamente, gli studi controllati verso placebo hanno mostrato risultati

contraddittori: un trial randomizzato in doppio cieco controllato con placebo ha valutato il trattamento con l'alfa-litico alfuzosina per 12 settimane. Il miglioramento di punteggi parziali e totali del test NIH-CPSI era simile nei due gruppi; inoltre nessuna differenza è stata evidenziata nel numero e nell'intensità degli effetti collaterali dei trattamenti[299]. Al contrario, uno studio più piccolo in doppio cieco controllato con placebo basato sulla terapia con l'alfa-litico terazosina per 14 settimane ha riscontrato una differenza statisticamente significativa, in favore del braccio di trattamento attivo, nelle risposte immediate e a lungo termine alla terapia[300]. Un ulteriore studio randomizzato basato sul trattamento con terazosina ha mostrato una riduzione maggiore e statisticamente significativa, indotta dall'alfa-litico, dei punteggi dei test IPSS e NIH-CPSI (sia il punteggio totale, sia i punteggi dei singoli domini del test: dolore, minzione e qualità della vita). Tuttavia, non è stata trovata alcuna differenza nella velocità di flusso urinario di picco (Qmax), il che rende difficile l'interpretazione dei punteggi dei due questionari relativi alla sintomatologia urinaria, assegnati soggettivamente dai pazienti. In un altro studio analogo, benché si siano verificati effetti collaterali nel doppio del numero di pazienti allocati al braccio di trattamento con terazosina rispetto al gruppo placebo, la differenza misurata non era statisticamente significativa[301]. Un piccolo studio ha confrontato gli alfa-bloccanti terazosina e tamsulosina con un placebo. Dopo due mesi di trattamento, è stato riscontrato un miglioramento statisticamente significativo, sia oggettivo (uroflussimetria) sia soggettivo (questionario somministrati ai pazienti), solo nei gruppi trattati con gli alfa-litici[302]. Uno studio multicentrico randomizzato in doppio cieco di fase 2 ha confrontato l'alfa-litico α_{1A}-specifico silodosina, somministrato a dosaggi differenti (4 mg/die e 8 mg/die) con un placebo. Durante la valutazione complessiva della risposta, il 56% dei pazienti che hanno ricevuto 4 mg di silodosina ha riscontrato un miglioramento significativo rispetto al 29% del placebo. Il dosaggio più elevato (silodosina 8 mg) non ha comportato ulteriori vantaggi terapeutici[303].

Studi comparativi basati sulla somministrazione di alfa-litici associati ad altri farmaci (antinfiammatori, anticolinergici, antibatterici) hanno dato risultati contraddittori e talvolta inattesi: Cantoro e coll. hanno

paragonato l'efficacia della sola tamsulosina rispetto all'associazione tamsulosina/sildenafil in pazienti con CP/CPPS e disfunzione erettile. Nessuna differenza statisticamente significativa tra i due gruppi è stata riscontrata riguardo al miglioramento di sintomi vari (dolore, disturbi urinari e disfunzione erettile)[304]. Lü e collaboratori hanno confrontato l'efficacia del trattamento, esteso a quattro settimane, con fenossibenzamina-cloridrato 10 mg (bloccante del recettore alfa-adrenergico), rispetto a flavoxato HCl 200 mg (anticolinergico /antimuscarinico), e a un placebo. Entrambe le terapie con principio attivo hanno registrato un miglioramento statisticamente significativo del punteggio NIH-CPSI rispetto al placebo, più marcato nel caso dell'alfa-inibitore[305]. Secondo uno studio di Alexander e Trissel[134], i disturbi urinari di tipo irritativo sono notevolmente più frequenti di quelli di tipo ostruttivo. Pertanto, ci si aspetterebbe una risposta migliore dei pazienti all'azione di un farmaco anticolinergico rispetto a un alfa-litico. È molto probabile, tuttavia, che il risultato possa essere influenzato dal disagio che esercitano questi sintomi nei pazienti[306]. Uno studio prospettico, controllato con placebo, sul trattamento con l'alfa-litico alfuzosina per 24 settimane ha riscontrato un miglioramento moderato ma statisticamente significativo della sintomatologia dolorosa. Sorprendentemente, e in modo simile a quanto osservato da Cheah et al.[301], non vi è stato alcun miglioramento nel punteggio NIH-CPSI relativo alla sintomatologia urinaria, benché l'azione degli alfa-bloccanti si manifesti a quel livello. Non è stata inoltre osservata alcuna differenza nei punteggi relativi alla qualità della vita, il che è stato spiegato dal fatto che il miglioramento era evidente diversi mesi dopo l'inizio del trattamento, e che questo miglioramento non è stato mantenuto dopo il completamento del trattamento[307].

Zhang et al. hanno studiato l'efficacia dell'associazione di un alfa-litico (doxazosina) con un antidepressivo (duloxetina, inibitore selettivo del reuptake della serotonina) nel controllo del dolore. È stata riscontrata una chiara relazione tra l'estensione del dolore ed alcuni fattori di tipo psicologico. Durante i 6 mesi di studio, la combinazione fra questi farmaci ha mostrato una buona efficacia[308].

Wang et al. hanno studiato l'efficacia dell'alfa-inibitore terazosina, paragonando la monoterapia con questo farmaco all'associazione

terazosina-levofloxacina o alla sola levofloxacina in pazienti con CP/CPPS. Dopo 6 settimane di trattamento, il punteggio totale medio del questionaro NIH-CPSI (dolore e sintomi urinari) era di 22 per la terazosina, 45 per la levofloxacina e 50% per l'associazione dei due farmaci. Solo la levofloxacina e l'associazione levofloxacina-terazosina hanno ridotto significativamente il numero di globuli bianchi isolati dalle secrezioni prostatiche (segno di infiammazione attiva), mentre non è stata trovata alcuna differenza significativa tra i tre bracci di trattamento nei punteggi del questionario IIEF-5 (relativo alla disfunzione sessuale)[309]. Questo risultato dimostra un effetto limitato dell'alfa-inibitore sui sintomi di malattia e non conferma l'effetto sinergico o additivo dell'alfa-inibitore associato all'antibiotico, descritto da Qin e coll. nel caso delle prostatiti batteriche[269].

In altri due studi, l'associazione fra alfa-bloccanti e vari antibatterici (benché l'uso di questi ultimi nelle CP/CPPS, per definizione abatteriche, sia ingiustificato) sembra ottenere il massimo miglioramento nei punteggi relativi ai sintomi rispetto al placebo. Tuttavia, l'effetto benefico di cui sopra, ascritto agli alfa-litici, può essere stato sopravvalutato a causa di bias riscontrati nelle meta-analisi che hanno studiato queste terapie[310]. Al contrario, l'effetto positivo dei farmaci antibatterici nel miglioramento dei sintomi suggerisce che casi di prostatite cronica batterica siano stati inclusi nei trials aventi come oggetto le CP/CPPS. Va anche tenuto presente che alcuni farmaci antibatterici, oltre alla loro attività antibatterica, possono mostrare un'attività diretta sulle cellule infiammatorie. Questo effetto, anche chiamato immunomodulazione, può essere di tipo stimolante o inibitorio, a seconda dell'attività del singolo farmaco sulle cellule infiammatorie, e risulta, a seconda dei casi, nell'aumento dell'attività battericida degli antibiotici o nella risoluzione dell'infiammazione locale. Fra le classi di antibiotici che esercitano principalmente questa azione ricordiamo soprattutto i macrolidi ma anche i fluorochinoloni, sebbene in misura minore.

Inspiegabilmente, l'analisi statistica di un piccolo studio ha rivelato un tasso significativamente più basso di ricaduta dei sintomi in pazienti con prostatite cronica che hanno ricevuto solo un alfa-inibitore rispetto a quelli che hanno ricevuto una combinazione di alfa-inibitore e antibiotico[266]. Dall'altra parte,

uno studio pilota controllato con placebo ha mostrato che dopo 6 settimane di terapia con levofloxacina il miglioramento dei sintomi non era significativamente diverso da quello di placebo alla fine del trattamento o al follow-up[311].

In uno studio di Jiang et al., la somministrazione di terazosina per 4 settimane ha dimostrato un miglioramento della sintomatologia dolorosa, meno marcata rispetto all'effetto indotto dal trattamento con farmaci antiinfiammatori. Tuttavia, la combinazione dell'alfa-litico con questi ultimi è risultata in un più alto tasso di miglioramento dei sintomi[312]. In modo simile, l'associazione di paeoniflorina (fitoterapico ad azione antinfiammatoria) con la tamsulosina ha ridotto il punteggio NIH-CPSI del 42.3%, mostrando tassi di riduzione superiori a quelli riscontrati con la sola tamsulosina (28.6%)[313].

Proprio perché la manifestazione clinica della CP/CPPS è multidimensionale, è ragionevole non dare per scontato che su determinati pazienti possano ottenere risultati paragonabili a quelli illustrati dagli studi elencati qui sopra. Quasi sempre l'effetto del trattamento su un sintomo o su un gruppo di sintomi viene valutato e avvertito in modo diverso da paziente a paziente. Shoskes et al., nel contesto di uno studio di terapia sintomatica basata sul profilo fenotipico UPOINT di pazienti con prostatite cronica non batterica, hanno somministrato un alfa-bloccante a pazienti con disturbi della minzione; 6 mesi dopo l'inizio del trattamento, questi autori hanno registrato un miglioramento medio del 55.3% nel punteggio del dominio "minzione" del questionario NIH-Chronic Prostatitis Symptom Index (CPSI)[314].

L'associazione di due alfa-bloccanti, la terazosina e la tamsulosina, è stata comparata alla sola terazosina in una popolazione di 180 pazienti affetti da CP/CPPS, analizzati retrospettivamente. L'associazione ha mostrato maggiore efficacia sia nel migliorare la sintomatologia, accertata con vari test, fra cui il NIH-CPSI, il *quality-of-life score* (QLS), e l'*urinary symptoms score* (USS), sia nel ridurre i mediatori dell'infiammazione *macrophage inflammatory protein-2* (MIP-2), *macrophage inflammatory protein-1β* (MIP-1β), interleuchina-2 (IL-2), and prostaglandina 2 (PGE- 2)[315]. Il tasso di reazioni avverse era simile nei due gruppi di trattamento.

In conclusione, per la terapia alfa-litica sono impiegati bloccanti alfa-1 adrenergici (p. es. tamsulosina, silodosina o alfuzosina per 6-14 settimane, terazosina per 6 settimane) da soli od in associazione con antibiotici (p. es. ciprofloxacina e tamsulosina per 6 settimane) ed antinfiammatori (p. es. ketoprofene per 4 settimane); uno schema di questo tipo può portare a un miglioramento dei sintomi soprattutto in pazienti con sintomatologia da lieve a moderata e che non hanno precedentemente ricevuto alcun altro trattamento[316,317].

5.3.3.-Anticolinergici

L'efficacia dei farmaci anticolinergici nel migliorare i sintomi irritativi della minzione giustifica il loro uso nel trattamento di questi disturbi nel contesto della terapia delle CP/CPPS. Fra gli studi pubblicati a tutt'oggi, un trial in doppio cieco ha rilevato una differenza statisticamente significativa nel miglioramento dei sintomi dopo 4 settimane di trattamento con terodilina cloridrato (anticolinergico ed antagonista dei canali del calcio), testato contro uno spasmolitico delle fibre muscolari lisce (flavoxato). Tuttavia, non è stata notata alcuna differenza nel volume residuo post-minzionale. Gli effetti collaterali comuni ad entrambi i trattamenti (sete, disuria, costipazione e secchezza della bocca), anche se riscontrati con minore frequenza nel gruppo della terodilina, non differivano statisticamente fra i bracci di trattamento[318]. La superiorità dell'anticolinergico sullo spasmolitico della muscolatura liscia dovrebbe differenziare l'effetto fra questi due principi attivi non solo in termini di frequenza della minzione ma anche relativamente alla sensazione di incompleto svuotamento vescicale. Lo studio tuttavia non ha analizzato il rapporto tra il volume del residuo post-minzionale e la presenza o l'assenza di ostruzione.

In un piccolo numero di pazienti con sintomi di vescica iperattiva in un quadro di prostatite cronica, è stato riscontrato che il miorilassante vescicale trospio cloruro (30 mg una volta al giorno per un mese) ha portato ad una diminuzione della frequenza minzionale del 56.1% ed ad un aumento dell'82.8% della funzionalità vescicale, associati ad una diminuzione di oltre il 50% della restante sintomatologia irritativa[319].

In un altro studio, 96 pazienti giovani e di mezza età con CP/CPPS hanno ricevuto ciprofloxacina (gruppo 1) o ciprofloxacina e solifenacina (anticolinergico M3-selettivo, 5 mg/die, gruppo 2) per 8 settimane. Differenze statisticamente significative sono state riscontrate nel punteggio totale dei test NIH-CPSI ed IPSS a 4 e 8 settimane dal basale. il punteggio totale del questionario IIEF-5 (funzione sessuale) è aumentato nel gruppo 2, ma non in modo significativo rispetto al braccio trattato con monoterapia. Inoltre, non sono state riscontrate differenze intergruppo statisticamente significative nel volume residuo post-minzionale[320]. Sorprendentemente, questo studio conferma indirettamente la scarsa utilità dell'uso degli antibiotici nelle CP/CPPS.

Nello studio di Shoskes et al. menzionato nel paragrafo precedente, nel contesto della terapia multimodale basata sul fenotipo UPOINT, in pazienti con diagnosi di prostatite cronica e disturbi della minzione di tipo irritativo, la terapia con anticolinergici ha causato un miglioramento del 55.3% nel punteggio relativo alla minzione del questionario NIH-CPSI. Tuttavia, data la selettività e la durata d'azione degli anticolinergici somministrati, il miglioramento dei sintomi non giustifica pienamente il sollievo dalla sintomatologia accertato a 6 mesi dal trattamento[312].

5.3.4.-Antinfiammatori non steroidei

I farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) inibiscono l'attività della cicloossigenasi COX-2, che è coinvolta nella produzione di prostaglandine (H2) a partire dall'acido arachidonico. I farmaci di uso più comune (ibuprofene, acido acetilsalicilico, naprossene ecc.) hanno azione inibitoria anche sulla COX-1, responsabile della generazione di trombossano A2, un fondamentale mediatore dell'aggregazione piastrinica[321].

Le prostaglandine sono prodotte in risposta ad infezioni, stimoli irritativi o traumi di vario tipo e promuovono l'infiammazione ed il dolore. L'inibizione della cicloossigenasi riduce l'infiammazione e il dolore, indipendentemente dalla causa di queste manifestazioni[322]. Teoricamente, l'uso sistemico degli antinfiammatori è appropriato nella prostatite cronica in quanto questa è considerata una patologia di tipo infiammatorio (dominio "O" dell'algoritmo UPOINT[S]). L'unico studio multicentrico, randomizzato, controllato con

placebo che ha valutato l'uso del FANS COX-2-selettivo rofecoxib, al dosaggio di 25 mg e 50 mg per 6 settimane, ha dimostrato un beneficio di lieve entità solo nel gruppo trattato con il più alto dosaggio del farmaco (50 mg/die) rispetto al placebo, senza significato statistico tale da supportare l'impiego di questi antinfiammatori come monoterapia. Infatti, nonostante il miglioramento della valutazione soggettiva dei parametri del dolore e della risposta al trattamento, non vi è stata alcuna differenza statisticamente significativa nel punteggio totale del test NIH-CPSI tra i 3 gruppi di trattamento (rofecoxib 25 mg o 50 mg, placebo). In questo studio, il trattamento è stato ben tollerato dai pazienti[323]. Due studi hanno provato l'efficacia d L'antinfiammatorio COX-2-specifico celecoxib. Somministrato alla dose di 200 mg/die per 6 settimane, celecoxib, ha portato a un miglioramento statisticamente significativo del dolore e della qualità della vita. Tuttavia, due settimane dopo l'interruzione del trattamento, la risposta al trattamento non differiva da quella del placebo[324].

L'efficacia di celecoxib 200 mg/die per 6 settimane è stata confrontata con quella di celecoxib 400 mg/die, in pazienti con dolore pelvico cronico. In entrambi i gruppi c'è stata una diminuzione del punteggio totale medio NIH-CPSI e del punteggio medio delle conte leucocitarie nelle secrezioni espresse durante il massaggio prostatico, più marcata nel braccio trattato con la dose più elevata di farmaco. Non sono stati osservati effetti collaterali gravi durante questo studio[325]. Sembra tuttavia che l'efficacia del celecoxib sia limitata alla durata del trattamento, non protraendosi nelle settimane successive all'interruzione della terapia.

Uno studio in doppio cieco controllato con placebo ha valutato l'efficacia di rofecoxib alla dose di 25 o 50 mg/die per 6 settimane in pazienti con CP/CPPS. Non sono state riscontrate differenze statisticamente significative nel punteggio totale e nel dominio del dolore del test NIH-CPSI fra in bracci di trattamento. Tuttavia, il 56% dei pazienti trattati con 50 mg rofecoxib e il 27% dei pazienti nel braccio placebo hanno riportato un miglioramento della qualità della vita. Questa differenza era statisticamente significativa ($p<0.005$)[326].

Sono pochi a tutt'oggi gli studi comparativi di diversi farmaci antinfiammatori. In uno studio di Jiang et al., il dexketoprofene, associato

alla terazosina, è stato paragonato all'associazione indometacina-terazosina, o alla terazosina in monoterapia. In tutti i bracci di trattamento si è avuto un miglioramento del punteggio NIH-CPSI. Le terapie di associazione non differivano fra loro quanto a efficacia, ma erano entrambe significamente superiori dal punto di vista statistico rispetto alla terazosina in monoterapia. Pero, una percentuale significativamente più elevata di eventi avversi (27.5%) è stata registrata nel braccio di trattamento indometacina-terazosina rispetto agli altri due gruppi[310]. Infine, in un piccolo studio è stato valutato l'effetto della combinazione di antinfiammatori con farmaci ad azione ormonale. Gli *endpoints* dello studio erano la morfologia prostatica accertata ecograficamente, la citologia dello sperma e i parametri fisico-chimici dell'infiammazione. Il trattamento ha comportato cambiamenti dell'aspetto ecografico e delle dimensioni della ghiandola[327]. L'antinfiammatorio non-steroideo nimesulide, sominstrato alla dose di 200 mg/die per 15-20 giorni ad una singola coorte di pazienti, ha migliorato significativamente il dolore, la qualità della vita e il circolo ematico nella prostata. Il farmaco è stato ben tollerato e il beneficio del trattamento restava evidente anche al follow-up dopo 3 mesi[328].

5.3.5.- Inibitori dei leucotrieni e polisolfato di pentosano

I leucotrieni sono mediatori chimici del processo infiammatorio, prodotti mediante la via dell'acido arachidonico; inibendo la loro azione si discontinua processo infiammatorio. Il meccanismo d'azione, a seconda del farmaco, può esplicarsi in due diversi modi; il primo prevede il blocco delle ciclossigenasi e delle lipossigenasi, inibendo così a monte la formazione di tutti i leucotrieni (es. Zileuton); il secondo sfrutta l'azione antagonista nei confronti dei recettori dei leucotrieni (es. Montelukast e Zafirlukast).

Il meccanismo d'azione del polisolfato di pentosano sodico, non è del tutto noto. Tuttavia questo passa nell' urina e si ritiene che si fissi allo strato protettivo di muco che riveste la vescica, carente nei pazienti affetti da sindrome della vescica dolorosa, favorendone la riparazione. Due studi, che hanno incluso pazienti trattati con l'inibitore dei leucotrieni zafirlukast con il polisolfato di pentosano, non hanno mostrato alcun beneficio significativo rispetto al placebo[329,330].

5.3.6.-Tossina botulinica A

Un piccolo studio pilota randomizzato controllato con placebo ha valutato l'effetto della tossina botulinica A (BTX-A) nel trattamento delle CP/CPPS. L'iniezione di BTX-A nella muscolatura scheletrica del perineo (a livello del corpo perineale e muscolo spugnoso) ha registrato un moderato miglioramento della della risposta globale (GRA) un mese dopo il trattamento (risposta del 30% contro il 12% di risposta nel gruppo placebo). Tuttavia, questo miglioramento non è stato confermato da variazioni statisticamente significative del punteggio del test NIH-CPSI[331]. Tuttavia, studi più recenti hanno mostrato un miglioramento significativo di tale punteggio durante il periodo di follow-up nel gruppo di trattamento. Il miglioramento più significativo è stato osservato nel punteggio relativo al dolore nell'area dell'ipogastrio, mentre la frequenza della minzione notturna era meno influenzata dal trattamento[332].

5.3.7.-Corticosteroidi

Le ragioni del buon esito della terapia con corticosteroidi in alcuni pazienti con prostatite cronica non batterica non sono note. È probabile che il beneficio derivante dal loro uso sia generalmente dovuto alle proprietà antinfiammatorie dei corticosteroidi (effetto a carico del dominio "O" dell'algoritmo UPOINT[S]). Tuttavia, fra gli agenti eziologici delle CP/CPPS sono ipotizzati processi di autoimmunità aventi come organo bersaglio la ghiandola prostatica. L'effetto immunosoppressivo dei corticosteroidi rappresenterebbe in questo caso un possibile meccanismo d'azione terapeutico. Infine, non si può escludere che in alcune circostanze le diagnosi di CP/CPPS includano casi di prostatite granulomatosa.

Uno studio in doppio cieco, randomizzato e controllato con placebo ha valutato l'efficacia e sicurezza dei corticosteroidi da soli o in combinazione con farmaci antibatterici. La combinazione di prednisone e levofloxacina per 2 settimane, seguita dalla somministrazione della sola levofloxacina per 2 settimane, è risultata in un miglioramento statisticamente significativo del dolore, dei sintomi minzionali e della qualità della vita, oltre che in una

riduzione delle conte leucocitarie nei campioni VB3 ed EPS rispetto al placebo[333].

Un piccolo studio prospettico in doppio cieco, che ha valutato il ruolo della terapia con corticosteroidi a breve termine (6 mesi), non ha riscontrato differenze statisticamente significative rispetto al placebo nel dominio NIH-CPSI relativo alla qualità della vita (QoL) e nel livello di ansia e depressione dei pazienti (test HADS) sia alla fine del trattamento sia durante un successivo periodo di follow-up di 9 mesi[334].

5.3.8.-Antibatterici

Per ovvie ragioni, i farmaci antibatterici non sono un trattamento appropriato per il trattamento delle sindromi da prostatite non batterica. Tuttavia il loro uso ancora esteso si basa sulla logica secondo cui le tecniche di coltura impiegate potrebbero non avere rilevato i microrganismi causativi[335]. Inoltre, questa pratica è supportata dall'esperienza clinica, in quanto molti pazienti rispondono positivamente alla terapia antibatterica (dominio "I" dell'algoritmo UPOINT[S]). In questi pazienti, è possibile che la carica batterica sia troppo bassa per apparire in coltura ma sufficiente per mantenere un'infiammazione di tipo cronico a bassa intensità. Secondo Taylor e colleghi, il 69% delle persone con diagnosi di CP/CPPS negli Stati Uniti riceve esclusivamente farmaci antibatterici indipendentemente dall'età, dall'etnia e dalle patologie coesistenti. In modo simile, in Francia il 41% degli urologi prescrive farmaci antibatterici per il trattamento di qualsiasi tipo di prostatite cronica[336,337]. Fra i farmaci scelti, sono da preferire quelli considerati in grado di accedere in modo sufficiente al tessuto prostatico, quali il trimetoprim-sulfametossazolo ed i fluorochinoloni, che sono d'altro canto gli antimicrobici internazionalmente raccomandati per le prostatiti batteriche, oltre ad essere i più frequentemente somministrati in questi casi di malattia presunta *abatterica*[163]. Secondo l'esperienza clinica, gli antimicrobici non sono efficaci nella maggior parte dei pazienti con CP/CPPS poiché il tasso di risposta al trattamento non supera il 40% dei pazienti. Le conoscenze esistenti dimostrano che i casi più promettenti migliorano progressivamente dopo 3 settimane di trattamento[338]; tuttavia, il miglioramento è accompagnato, soprattutto nel caso dei fluorochinoloni,

da effetti collaterali[339]. Una risposta completa si verifica dopo un trattamento prolungato solo in una frazione di pazienti. Nickel e colleghi riportano una risposta in meno della metà dei pazienti dopo 12 settimane di trattamento con ofloxacina[340], mentre un altro studio dello stesso gruppo di ricerca ha mostrato che 6 settimane di trattamento con levofloxacina erano sufficienti per ottenere il miglioramento della sintomatologia sia alla fine del trattamento sia al follow-up. Tuttavia, tale miglioramento non era significativamente diverso quanto osservato con il placebo[341].

Xu et al. hanno confrontato l'efficacia dei fitoterapici *Longqingpian* rispetto all'efficacia di *Longqingpian e Puleanpian* in combinazione con levofloxacina. La combinazione con levofloxacina ha alleviato i sintomi di dolore e minzione, ridotto la conta dei leucociti in EPS e migliorato la qualità della vita dei pazienti, soprattutto nelle CP/CPPS di tipo IIIA (infiammatorie)[342]. Questo risultato sottolinea inoltre l'ipotesi del coinvolgimento di batteri patogeni nelle prostatiti croniche presunte *abatteriche*. In modo simile, Jeong et al. hanno dimostrato che il trattamento di sei settimane con levofloxacina è più efficace del trattamento con doxazosina[343]. Inoltre, Kunishima e coll. hanno evidenziato un graduale miglioramento dei sintomi al termine di 4-8 settimane di trattamento con gatifloxacina. È interessante osservare che non è stata riscontrata alcuna differenza nel tasso di miglioramento tra di pazienti con prostatite batterica e quelli con prostatite non batterica[344]. Inoltre, Simmons e Thin, in uno studio a doppio cieco, hanno riscontrato un tasso di recidiva clinica marcatamente inferiore nel corso di un periodo di follow-up superiore a 12 mesi in pazienti trattati con minociclina rispetto a pazienti trattati con diazepam[345].

La mepartricina è un macrolide con attività antibiotica, antifungina, antiprotozoica, oltre che ormonale (antiestrogenica). Due piccoli studi randomizzati hanno riscontrato un miglioramento significativo dei sintomi in soggetti trattati con mepartricina per 2 mesi rispetto a pazienti trattati con placebo. Non è noto, tuttavia, se questo effetto sia dovuto all'attività antibiotica del macrolide o ad una modificazione dei livelli di estrogeni nel plasma e nella prostata[346,347].

Riguardo alla somministrazione di antimicrobici nella prostatite cronica non batterica, le raccomandazioni basate sull'evidenza includono quanto segue[348]: 1) Nei pazienti con CP/CPPS di recente insorgenza e che non hanno in precedenza ricevuto una terapia antimicrobica per questa patologia, un fluorochinolone può essere somministrato per quattro settimane. 2) Il follow-up del trattamento antibatterico dipenderà dalla risposta iniziale: in caso di mancata risposta, la terapia antimicrobica verrà interrotta. 3) I pazienti con una lunga storia di CP/CPPS, che hanno precedentemente ricevuto antimicrobici senza miglioramento significativo, non devono essere trattati con terapia antimicrobica

Non è noto quale sia il periodo di tempo ideale per la somministrazione di farmaci antimicrobici nelle prostatiti croniche non batteriche. Poiché la cronicità della malattia e la sua natura richiedono trattamenti ripetuti nel tempo per portare a guarigione, va prestata particolare attenzione agli effetti collaterali associati alla somministrazione a lungo termine di farmaci antibatterici.

5.3.9.-Fitoterapici

La somiglianza dei sintomi del tratto urinario inferiore associati alla prostatite cronica con quelli causati dall'iperplasia (o ipertrofia) prostatica benigna (IPB) e la relativa efficacia dei fitoterapici nel migliorare la sintomatologia legata a quest'ultima giustificano il loro uso nella terapia delle CP/CPPS. Benché si ritenga che alcuni fitoterapici siano attivi a livello ormonale, sembra in realtà che molti di questi preparati esercitino un'azione prevalentemente antinfiammatoria il cui preciso meccanismo cellulare e molecolare non è sempre ben caratterizzato[349]. I dati di letteratura sulla loro efficacia non sono numerosi e il quadro derivante degli studi clinici non è sempre chiaro. In questi studi, gli *endpoints* e le metodologie sono molto diversi fra loro. Inoltre, l'efficacia della terapia viene misurata attraverso l'analisi di una grande varietà di sintomi, di parametri clinici e di laboratorio[350].

Dato che la prostatite cronica non batterica (CP/CPPS) e l'ipertrofia prostatica sono caratterizzate dalla sovrapposizione di alcuni segni e sintomi, i risultati di studi che esaminano l'efficacia di fitoterapici diversi nel

trattamento dell'ipertrofia benigna possono essere di utilità nel valutare il possibile impiego di questi agenti nelle CP/CPPS.
In generale, a causa sia dell'eterogeneità dei prodotti appartenenti alla categoria "fitoterapici", sia dei problemi metodologici associati agli studi incentrati su questi preparati, le associazioni scientifiche non hanno emesso raccomandazioni specifiche per la fitoterapia delle CP/CPPS, sebbene la maggior parte degli studi pubblicati mostri un significativo miglioramento dei sintomi associato ad un soddisfacente profilo di sicurezza[351]. Di seguito presentiamo una rassegna di fitoterapici che sono stati testati in trials e studi clinici, randomizzati o osservazionali, o di cui esistono solo notizie riguardanti l'impiego popolare nelle affezioni prostatiche.

Serenoa repens

Il più conosciuto fitoterapico utilizzato nella terapia delle patologie prostatiche è la *Serenoa repens* (SR), nota anche come *Saw Palmetto* e a volte denominata anche *Sabal serrulata*. I suoi frutti sono molto ricchi di acidi grassi e fitosteroli ed il suo estratto è prescritto in molti paesi (principalmente Europa) sotto forma di preparazioni diverse, anche associate ad altri fitoterapici e integratori che si ritiene esercitino un effetto benefico sul tessuto prostatico (p. es., licopene, selenio, zinco, ecc.). La SR è stata oggetto di intense ricerche per il trattamento dei sintomi dell'ipertrofia prostatica benigna e, più recentemente, delle CP/CPPS e delle infezioni del tratto urinario, in monoterapia o in associazione, in studi comparativi con altri fitoterapici, antibiotici, α-bloccanti, antinfiammatori o inibitori della 5-α reduttasi[349,350].

Il meccanismo d'azione della SR a livello molecolare non è certo. I meccanismi generalmente proposti includono l'inibizione dei recettori degli androgeni (effetto antiandrogeno), l'inibizione dell'attività dei fattori di crescita (effetto antiproliferativo) e la riduzione dei prodotti generati dalla arachidonato 5-lipossigenasi (effetto antinfiammatorio)[349,350,352,353]. Le prove esistenti sull'attività antiandrogena ed antiproliferativa della SR attraverso l'inibizione della 5-α reduttasi sembrano essere piuttosto contrastanti[354,355]. Sorprendentemente, è stato dimostrato sperimentalmente che l'estratto di SR inibisce i meccanismi infiammatori a

livello delle cellule epiteliali umane prostatiche sopprimendo la trasduzione del segnale operata da fattori di crescita quali ad esempio IGF-1 (Insulin-like Growth Factor-1)[356]. È probabile che questa azione influenzi lo strato muscolare ghiandolare e contribuisca quindi a ridurre il dolore che è il sintomo predominante di questa sindrome[357].

Uno studio su colture di cellule prostatiche epiteliali androgeno-indipendenti PC-3 ha dimostrato che gli effetti sia anti-proliferativi che anti-infiammatori di SR indotti da un meccanismo indipendente dagli androgeni[358]. Questo probabilmente spiega la tolleranza dei pazienti e la loro adesione alla terapia proprio a causa dell'assenza di effetti collaterali correlati all'assetto ormonale. Per rafforzare quanto sopra Paulis e coll., non hanno riscontrato differenze statisticamente significative tra gli effetti negativi sulla funzione sessuale nei pazienti trattati con SR rispetto ai pazienti che hanno ricevuto il placebo[359].

In uno studio randomizzato in doppio cieco di fase 4 eseguito su 221 pazienti, Zhang et al. hanno dimostrato un aumento marcato e significativo della risposta clinica in pazienti trattati con SR rispetto al placebo (73.0% vs. 32.9%, $P < 0.0001$)[360].

Benché due studi di grandi dimensioni non abbiano riscontrato differenze di efficacia rispetto al placebo[361,362], Sinescu e coll. hanno documentato che il trattamento a lungo termine con SR a dosi elevate in pazienti senza infezione batterica possa migliorare sia i sintomi minzionali ostruttivi sia la funzione sessuale (accertata mediante test IIEF)[363]. Tuttavia, in un ampio studio multicentrico di Barry e coleghi, un aumento della dose di estratto di SR non sembra attenuare più del placebo né i sintomi localizzati nel tratto urinario inferiore né la qualità della funzione sessuale[364].

Si vede allora che la durata dell tratamento è il fattore piu importante per il successo della terapia. Zhang e coll., hanno dimostrato che rispetto al placebo, SR ha portato a miglioramenti statisticamente significativi nel punteggio totale NIH-CPSI e nei punteggi secondari. I miglioramenti significativi dei punteggi NIH-CPSI sono stati stabiliti dopo 2 settimane dalla prima dose e sono continuati fino alla fine del trattamento. Inoltre, una percentuale significativamente più alta di pazienti ha ottenuto una risposta clinica nel gruppo SR rispetto a quella del gruppo placebo (73,0% vs 32,9%,

P <0,0001). Sono stati osservati solo eventi avversi minori nell'intera popolazione dello studio[365]. In una maniera simile Lopatkin e coll. e Kuzmenko e coll., hanno documentato una risposta clinica decente dopo il trattamento SR[366,367].

Kaplan e collaboratori hanno confrontato gli effetti del trattamento con finasteride o con SR per 1 anno. La sintomatologia è stata valutata con più strumenti (NIH-CPSI, AUA Symptom Score, QoL e MPS). I pazienti trattati con SR non hanno mostrato miglioramenti significativi a lungo termine. Al contrario, i pazienti trattati con finasteride hanno mostrato un miglioramento significativo a lungo termine in tutti i parametri, ad eccezione del flusso urinario[368]. Simili risultati sono stati ottenuti nell'ambito di studi comparativi con tamsulosina. Due meta-analisi hanno evidenziato che l'efficacia di SR è inferiore a quella della finasteride e tamsulosina ma superiore al placebo per quanto riguarda l'attenuazione di una sintomatologia minzionale da lieve a moderata[369,370]. In un'altra analisi, l'efficacia di SR appare essere superiore a quella di un placebo solo in relazione alla nicturia[371]. Uno studio prospettico multicentrico randomizzato in doppio cieco di Debruyne et al. ha confrontato tamsulosina (0.4 mg/die) con SR (320 mg/die) in 542 pazienti con ipertrofia prostatica sintomatica (punteggio IPSS ≥10). Dopo 12 mesi di follow-up, non sono state osservate differenze nel punteggio IPSS (diminuzione media di 4.4 punti in ciascun gruppo, con corrispondente miglioramento dei sintomi sia irritativi che ostruttivi). Inoltre, il miglioramento dei parametri di flusso urinario (Qmax) e la variazione dei livelli serici di PSA erano simili in entrambi i gruppi. Tuttavia, è stata osservata una leggera riduzione delle dimensioni della prostata nel gruppo trattato con SR. Entrambi i trattamenti sono stati ben tollerati[372]. Uno studio multicentrico della Società Italiana di Urologia Oncologica ha esaminato l'efficacia della SR nei pazienti con prostatite cronica non batterica, confrontando la monoterapia con l'associazione di SR con un α-bloccante. Dopo 6 mesi di follow-up, sono stati riscontrati cambiamenti simili nei parametri uroflussimetrici, mentre non sono state trovate differenze nei punteggi relativi al questionario sulla funzione sessuale IIEF-5. Quest'ultimo effetto può essere dovuto sia alla mancanza di attività antiandrogena di SR, sia alla sua ridotta efficacia nella disfunzione

erettile[373]. Per quanto riguarda l'attività puramente antinfiammatoria di SR, è stato dimostrato che la somministrazione a lungo termine di questo fitoterapico provoca atrofia dell'epitelio nella zona centrale della prostata e riduce significativamente la concentrazione locale dei mastociti[374]. Ciò si traduce in una conseguente riduzione del rilascio di istamina che si traduce in una riduzione dell'edema infiammatorio, effetto di grande importanza nell'attenuazione dei sintomi delle prostatiti croniche. Infatti, come notato sopra, Reissigl et al., hanno dimostrato che la SR è efficace nel trattamento del dolore pelvico cronico[356]. È interessante notare che campioni istologici di pazienti con ipertrofia prostatica che hanno ricevuto un'associazione di SR e quercetina mostravano una riduzione percentuale dell'edema e della vascolarizzazione, documentata istologicamente[375]. Inoltre, Bertaccini e collaboratori hanno riscontrato miglioramenti significativi a carico dell'infiammazione prostatica, accertata con biopsia e ecografia[369]. Le differenze in efficacia di SR tra i vari studi potrebbero forse essere spiegate dalla biodisponibilità degli ingredienti attivi degli estretti di SR e dal loro effetto sul segnale mediato da IGF[376,377].

Un effetto inibitorio marcato sull'infiammazione della prostata è stato documentato in pazienti trattati con un'associazione di SR, selenio e licopene (Profluss)[378]. Morgia e coll. hanno valutato l'efficacia di questa terapia associativa, paragonata a SR in monoterapia, nel contesto di uno studio randomizzato della durata di 8 settimane: la terapia con Profluss è stata accompagnata da una riduzione statisticamente significativa del PSA e delle conte leucocitarie e da una riduzione del 50% del punteggio totale del test NIH-CPSI, più elevato rispetto al gruppo di pazienti trattati con la sola SR (26%)[379]. Uno studio simile ha dimostrato che l'associazione di *Serenoa repens*, selenio e licopene è più efficace della sola serenoa repens per prevenire la crescita prostatica[380].

Studi sperimentali hanno spiegato questo fenomeno, dimostrando *in vitro* che l'associazione di SR, selenio e licopene mostra maggiori effetti inibitori sull'espressione di fattori infiammatori quali COX-2, 5-LOX, e iNOS, sull'attività di legame di NF-κB e sulla replicazione di TNF-α rispetto alla sola SR[381]. Inoltre, la combinazione di SR, selenio e licopene aumenta l'espressione di molecole pro-apoptotiche quali Bax e caspasi-9, blocca

l'mRNA anti-apoptotico di Bcl-2 e limita l'espressione del fattore di crescita endoteliale epidermico e vascolare[382].
Negli studi ad oggi pubblicati, non sono stati osservati effetti collaterali chiaramente dovuti alla SR, che risulta essere in generale ben tollerata.

Pygeum africanum

L'uso di estratti di corteccia di *Pygeum africanum* (*Prunus africanum, Prunus crassifolia*) (PA) nel trattamento delle malattie della prostata risale a secoli fa. Questo preparato della medicina tradizionale africana è noto in Europa sin dall'inizio del XVIII secolo. Il suo uso è stato standardizzato dalla metà degli anni '60 per trattare i sintomi legati all'iperplasia prostatica benigna[349,350]. Teoricamente, le proprietà antinfiammatorie del PA sono dovute all'azione di alcuni dei suoi principi attivi: il β-sitosterolo inibisce la produzione di prostaglandine mediatrici dell'infiammazione, mentre l'acido oleico esercita un'attività anti-edematosa. Infatti, come notato sopra, è stato dimostrato sperimentalmente che il PA riduce la produzione di metaboliti della 5-lipossigenasi (principalmente leucotrieni) e inibisce la proliferazione locale dei fibroblasti attraverso l'inibizione del bFGF, fattore di crescita dei fibroblasti[383,384,385,386]. Questa azione antinfiammatoria sembra essere incrementata dalla stimolazione della secrezione di androgeni surrenali, che contribuisce ulteriormente al ripristino dell'attività secretoria dell'epitelio prostatico[387,388]. Recentemente sono scoperte ulteriori attività antimicrobiche, fotocatalitiche e antiossidanti associate con la bioriduzione degli ioni di rame[389].
In teoria questi effetti giustificherebbe l'uso del PA nella terapia del dolore cronico associato con CP/CPPS. Purtroppo né studi specifici, né revisioni sistematiche della letteratura hanno esaminato l'efficacia di PA nel trattamento del dolore pelvico cronico.

In animali da esperimento, l'effetto terapeutico di alcuni componenti di PA è stato dimostrato in un modello di occlusione delle basse vie urinarie. PA sembra anche modificare la contrattilità della vescica riducendo la sua sensibilità a stimoli elettrici, alla fenilefrina, all'adenosina trifosfato e al carbacolo[390,391]. Le azioni di cui sopra giustificherebbero

l'utilizzo del PA nella terapia dei sintomi associati alla minzione (minzione frequente, nicturia, sensazione di svuotamento incompleto della vescica). Due studi confermano la efficacia di PA nel migliorare sia i suddetti sintomi sia alcuni parametri minzionali (flusso massimo di urina e volume residuo post-minzionale)[392,393]. Questi effetti persistono nella somministrazione a lungo termine[394]. Breza e colleghi hanno osservato miglioramenti statisticamente significativi dopo due mesi di trattamento a carico sia di parametri quali la frequenza urinaria, la nicturia e il flusso di picco, sia dei punteggi relativi alla sintomatologia e qualità della vita del test IPSS. Questi miglioramenti persistevano un mese dopo il termine del trattamento. Inoltre, non sono stati osservati effetti collaterali del trattamento. Nel corso di questo studio, il volume residuo post-minzionale, il volume prostatico e la qualità della funzione sessuale non sono migliorati con il trattamento[395]. Al contrario, nello studio di Carani e coll., PA, in monoterapia o in associazione con antibiotici, ha migliorato la funzione sessuale in pazienti con prostatite cronica[396]. Sebbene l'uso del PA sia stato associato ad una diminuzione dei livelli di prolattina (che aumenta l'assorbimento prostatico di testosterone) e dei livelli di colesterolo (che aumenta i siti di legame per il diidrotestosterone), pare che questi effetti non abbiano contribuito alla diminuzione delle dimensioni della prostata, né abbiano arrestato l'evoluzione dell'ipertrofia benigna[397]. Va notato che la maggior parte degli studi qui elencati è basata su un numero ridotto di pazienti. In realta esiste uno solo studio con numero di pazienti sufficiente[398]. A tutt'oggi non sono stati pubblicati altri studi con dimensione camponaria e potere statistico adeguati ad accertare l'efficacia e la sicurezza del PA, paragonato con altre tipologie di farmaci efficaci sul dolore cronico, sui sintomi del tratto urinario inferiore e sulla disfunzione sessuale.

Miscele di estratti di *Equisetum arvense, Chimaphila umbellata, Populus tremula e Pulsatilla pratensis*

Equisetum arvense è una comune pianta erbacea perenne, presente nei campi, negli argini e in prossimità delle strade e generalmente in terreni sassosi ed asciutti. Contiene oltre il 10% di minerali, con un alto contenuto (2/3) di silicato idrosolubile, potassio, selenio, zolfo, manganese

e magnesio. Contiene anche flavonoidi quali apigenina, luteolina e quercetina, e acidi fenolici, alcaloidi, saponine, steroli e tannini. Il concentrato di questa pianta è tradizionalmente usato come preparato anti-invecchiamento, ma è anche impiegato nel trattamento dei processi infiammatori ossei, articolari e del tratto urinario[349,350]. Gran parte dell'efficacia terapeutica di questa erba è ascritta al suo alto contenuto di silicio, che è presente in forma solubile e può essere cosí assorbito. L'azione antinfiammatoria del silicio è dovuta alla sua tossicità nei confronti dei macrofagi. Le particelle di silicio subiscono la fagocitosi da parte dei macrofagi e vengono accumulate nei fagolisosomi, dove si forma acido silicico e specie radicaliche che causano la lisi delle membrane degli stressi fagolisosomi, il che permette agli enzimi litici in essi contenuti di diffondersi nel citoplasma, con conseguente danno cellulare irreversibile. Tuttavia, non va dimenticato che questo processo può indurre una fibrosi locale attraverso l'attivazione di citochine (interleuchina-1, leucotriene B4) ed il prolungamento dell'infiammazione mediata da leucociti polimorfonucleati, attratti dall'alta produzione di agenti chemiotattici, risultanti a loro volta dall'azione delle idrolasi sui frammenti del complemento.

Il *Populus tremula* (o pioppo comune) appartiene alla famiglia delle *Salicaceae*. La corteccia e le foglie di questo albero sono tradizionalmente utilizzate nel trattamento delle emorroidi, ma anche per le loro proprietà cicatrizzanti, diuretiche, espettoranti ed anti-spasmodiche a livello vescicale[349,350]. Fra i principi attivi ricordiamo la populina (6-monobenzoato di salicina), che in ambiente alcalino è scissa in benzoato e salicina alcol beta-glucoside. L'ossidazione della salicina porta poi alla formazione di acido salicilico. Quest'ultimo è il responsabile delle proprietà analgesiche e antinfiammatorie della pianta. Il pioppo contiene anche epigallocatechin 3-gallato, un polifenolo con marcata attività antiossidante che può neutralizzare le specie radicaliche coinvolte nel processo infiammatorio e ridurre il danno cellulare provocato da queste ultime. Inoltre, questo composto ha proprietà immunostimolanti[399].

Chimaphila umbellata è una piccola pianta fiorita perenne che contiene quantità di ericolina, chimafillina, metil-arbutina, tannini e acido gallico. La molecola dell'arbutina, presente anche nelle piante di genere

Arctostaphylos, comprende una porzione idrochinonica che, metabolizzata nell'intestino ad opera della popolazione microbica batterica, inibisce l'enzima ossidativo tirosinasi, contribuendo così a ridurre la quantità di specie radicaliche citotossiche[400]. Inoltre, l'arbutina esercita un effetto antisettico sulla mucosa del tratto urinario ed è stato approvato come farmaco utilizzabile a questo scopo. Il tannino è un fenolo con proprietà astringenti ed antisettiche. Forma uno strato protettivo attorno alle cellule, riducendo così la secrezione ghiandolare. La gamma di applicazioni dei tannini nella pratica clinica è piuttosto ampia. Sono a volte indicati per il trattamento dell'infiammazione delle mucose e della pelle.

L'estratto floreale di *Pulsatilla pratensis* (o anemone dei prati) ha proprietà anti-infiammatorie ed anti-nevralgiche. Ha usi terapeutici nelle ulcere e nelle affezioni infiammatorie degli occhi e del tratto genitale. Il suo meccanismo d'azione è sconosciuto[401].

Non esiste una documentazione bibliografica sufficiente per l'uso dei prodotti sopra descritti nelle prostatiti croniche. Un singolo studio sperimentale effettuato ru roditori con prostatite non batterica indotta ha mostrato che la combinazione dei prodotti succitati (Eviprostat) ha ridotto significativamente i livelli di citochine e malondialdeide, un marcatore e indice di stress ossidativo[402]. In pazienti con prostatite e disuria, Tamaki et al. hanno confermato un graduale miglioramento del punteggio del test IPSS e della qualità della vita (QoL), nonché una diminuzione della nicturia durante il trattamento[403]. Iwamura et al. hanno condotto uno studio randomizzato in pazienti CP/CPPS, comparando un estratto di polline (Cernilton) con la preparazione Eviprostat. Entrambi i prodotti hanno causato in egual misura una riduzione marcata e significativa (circa 80%) del punteggio totale del questionario NIH-CPSI[404].

<u>Quercetina</u>

La quercetina è un bioflavonoide appartenente al gruppo dei flavonoli, presente in molti frutti, verdure, foglie e semi, e in elevate quantità nelle mele, nell'uva, nelle cipolle, nei mirtilli e nel té verde. È considerato un antinfiammatorio naturale ad attività antiedemigena ed è stato usato nel trattamento delle CP/CPPS[405]. Le sue proprietà

antinfiammatorie sono dovute sia al suo effetto antiossidante (aumenta la biodisponibilità dell'epigallocatechina dell'acido gallico) sia all'inibizione di mediatori e di enzimi pro-infiammatori tra cui la lipossigenasi e la ciclossigenasi. Inoltre impedisce anche il rilascio di istamina da parte dei basofili e mastociti[406]. I risultati finora ottenuti nel trattamento delle CP/CPPS con la quercetina sono incoraggianti, ma non sono ancora stati pubblicati studi clinici di grandi dimensioni per confermarne l'utilità di questo bioflavonoide [407]

Shoskes e colleghi hanno somministrato un trattamento basato sull'algoritmo fenotipico UPOINT (p. es. α-bloccante od antimuscarinico per sintomatologia irritativa urinaria [dominio "U"], quercetina per dolore locale e infiammazione [dominio "O"], ecc.) in pazienti con CP/CPPS. Dopo 6 mesi di trattamento, è stato documentato un miglioramento significativo della sintomatologia, valutata con il test NIH-CPSI, in pazienti trattati con quercetina, superiore ad altri trattamenti[408]

In uno studio più piccolo eseguito dallo stesso gruppo di ricerca, il trattamento con quercetina in monoterapia ha ottenuto un miglioramento del punteggio NIH-CPSI uguale o superiore al 25% nel 67% dei pazienti. Inoltre, la somministrazione di quercetina associata alla papaina (che facilita l'assorbimento dei bioflavonoidi) ha elevato all'82% la percentuale di soggetti andati incontro ad un miglioramento del punteggio pari ad almeno il 25%. Nello stesso studio, solo il 20% di un gruppo di controllo trattato con placebo ha mostrato un miglioramento della sintomatologia[409]. Benché in assenza di differenze statisticamente significative, la percentuale di pattern infiammatorio accertato mediante esame istologico in campioni di ghiandola prostatica di pazienti trattati con *Serenoa repens* associato a quercetina, è risultata significativamente superiore rispetto a pazienti nel gruppo di controllo[408]. Uno studio recente ha confermato che la combinazione di quercetina con altri fitoterapici (curcumina) e carotenoidi (licopene) è più efficace di qualsiasi dei tre farmaci usati da soli nel trattamento di CP/CPPS., un fatto che può essere associato al suo alleviamento della risposta infiammatoria e dello stress ossidativo mediante l'interazione tra NF-κB, MAPK e segnalazione percorso di attivazione NF-kB[410].

Estratti di polline

La preparazione più popolare di estratti di polline è il cernilton. Questa miscela di estratti di polline di segale contiene carboidrati, grassi vegetali, aminoacidi, vitamine e minerali, tradizionalmente usati in medicina nel trattamento di vari disturbi. Dagli anni '60 è stato usato nel trattamento della prostatite[411,412] e, successivamente, per alleviare i disturbi della minzione associati all'ipertrofia prostatica[413,414,415]. In uno studio di fase 3 multicentrico, prospettico, randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo in uomini con diagnosi di CP/CPPS, l'estratto di polline (Cernilton) ha fornito un chiaro vantaggio terapeutico rispetto al placebo[416,417]. Tuttavia, in un interessante studio effettuato su pazienti affetti da ipertrofia prostatica benigna e da prostatite cronica diagnosticata istologicamente in seguito a resezione chirurgica della prostata, la somministrazione di Cernilton ha migliorato i sintomi persistenti del tratto urinario inferiore e la disfunzione sessuale[418]. Benché un miglioramento dopo 6 mesi di trattamento sia stato accertato nel 76-78% dei pazienti, la remissione completa della sintomatologia è limitata al 36% dei soggetti trattati. Questo significa che in presenza di fattori aggravanti la prostatite, la risposta al trattamento è scarsa[414,419,420].

È probabile che l'effetto del Cernilton sia tempo- e dose-dipendente: la somministrazione a medio termine del preparato (durata media: 12.6 settimane) è associata a un miglioramento dei segni e sintomi rispettivamente nel 74.2% e 65.6% dei soggetti trattati[310]. Rispetto alla dose di 375 mg/die, una dose giornaliera doppia (750 mg) sembra ottenere un miglioramento più rapido e più marcato sia dei sintomi riportati soggettivamente dai pazienti (NIH-CPSI, Sex-4, IPSS, QoL), sia dei segni oggettivi di malattia (p. es. conta leucocitaria nelle secrezioni prostatiche), senza effetti collaterali[421,422].

Il meccanismo d'azione degli estratti di polline non è completamente chiaro; si ritiene che questi composti abbiano proprietà antiandrogeniche ed antinfiammatorie. Queste proprietà potrebbero influenzare indirettamente gli alfa-1 recettori adrenergici a livello dell'uretra e del collo vescicale, il che spiegherebbe il miglioramento dei disturbi della minzione ottenuto dal

trattamento[423]. Chen e colleghi hanno analizzato i livelli di radicali liberi dell'ossigeno, oltre che le caratteristiche, il decorso e il processo di guarigione in materiale biologico di pazienti con diagnosi di CP/CPPS. I pazienti trattati con estratto di polline (EA-10, P5) hanno mostrato un miglioramento significativo della sintomatologia, mentre non sono stati osservati cambiamenti nel gruppo di controllo[424]. In un'indagine sperimentale sulla possibile attività antinfiammatoria di Cernilton nei topi, Kamijo et al. hanno osservato che l'estratto di Cernilton/polline CN-009 inibisce la proliferazione delle cellule stromali e, concomitantemente alla stimolazione di processi apoptotici a carico di queste cellule, protegge le cellule epiteliali acinari dai danni dell'infiammazione[425]. In un altro studio sperimentale su un modello di prostatite cronica non batterica indotta da ormoni nei ratti, Asakawa e colleghi hanno osservato che l'estratto di Cernilton riduce nel tessuto prostatico i livelli di citochine in modo dose-dipendente, e che questo trattamento guarisce (dal punto di vista istologico) le lesioni associate all'infiammazione[426]. È interessante notare che i pazienti con prostatite cronica non batterica che non rispondono alla fitoterapia costituiscono probabilmente un sottogruppo portatore di un genotipo che predispone all'espressione di bassi livelli della citochina antinfiammatoria interleuchina 10[427]. I risultati di cui sopra forniscono la prova che l'estratto di polline esercita un effetto anti-infiammatorio grazie all'effetto inibitorio sulle citochine pro-infiammatorie attive a livello tessuto prostatico. Tuttavia, gli studi clinici effettuati a tutt'oggi sugli estratti di polline sono limitati dalla breve durata, dal ridotto numero di partecipanti e dalla quantità e qualità dei diversi preparati utilizzati. Ciononostante, i dati disponibili mostrano che il Cernilton è ben tollerato ed è efficace nell'attenuare i sintomi di moderata entità[428].

Hypoxis hemerocallidea e *Epilobium parviflorum*

L'estratto dei suddetti prodotti vegetali è stato tradizionalmente utilizzato per alleviare i disturbi del tratto urinario[429]. La radice della patata africana (*Hypoxis hemerocallidea*) è impiegata nella medicina tradizionale africana ed è nota per le sue proprietà nutrizionali ed immunomodulanti. L'estratto è stato a lungo usato nel trattamento delle infezioni del tratto

urinario e dell'infertilità; più recentemente è stato impiegato nelle malattie della prostata e in particolare nell'iperplasia benigna. Il suo meccanismo d'azione non è noto. Contiene ipossoside (un diglicoside antiossidante) e fitosteroli. Alcuni studi hanno dimostrato che l'assunzione di un preparato di fitosteroli e diglicoside aumenta i livelli di DHEA (5-deidroepiandrosterone) e provoca una diminuzione del cortisolo (ormone dello stress), effetto che protegge dalla soppressione della risposta immunitaria e dall'eccessiva secrezione di citochine infiammatorie associate allo stress[350]. Nonostante la popolarità di *Hypoxis hemerocallidea* come fitoterapico, non sono stati a tutt'oggi pubblicati studi che ne documentino l'impiego nel trattamento delle prostatiti croniche non batteriche[430].

L'*Epilobium parviflorum* è una pianta erbacea perenne appartenente alla famiglia delle *Onagraceae*. È tradizionalmente usato in Europa centrale per il trattamento dei disturbi della prostata. L'estratto di *Epilobium* è stato studiato per la sua azione contro la 5-alfa reduttasi e l'aromatasi, due enzimi coinvolti nell'eziologia dell'iperplasia prostatica benigna. È stato osservato che i principali componenti responsabili dell'inibizione dei due enzimi sono i tannini macrociclici enoteina A e enoteina B, contenuti in quantità fino al 14% negli vegetali grezzi di *Epilobium*[431,432]. Steenkamp e colleghi hanno studiato le attività antibatterica e inibitrice delle cicloossigenasi-1 e -2 (COX-1 e COX-2) di questi estratti. L'estratto etanolico di *Epilobium parviflorum* ha mostrato un marcato effetto inibitorio su COX-1 e COX-2 e un conseguente arresto della biosintesi delle prostaglandine[433]. *Epilobium* ha anche attività antiossidante e inibisce la rapida proliferazione delle cellule infiammatorie a livello prostatico rallentando il ciclo cellulare[434]. Nonostante la popolarità di *Epilobium parviflorum* come medicinale utile per le affezioni prostatiche, non sono a tutt'oggi pubblicati studi che ne dimostrano l'utilità nel trattamento delle CP/CPPS. Tuttavia, uno studio randomizzato controllato con placebo ha mostrato che un estratto di *Epilobium* ricco in enoteina B induce un miglioramento significativo della nicturia e della sintomatologia minzionale, misurata mediante il test IPSS[435].

Paeonia lactiflora

La peonia contiene resveratrolo, viniferina e peoniflorina. Quest'ultima è un glucoside e rappresenta uno dei principali costituenti di questa pianta; ha proprietà antiandrogeniche, attraverso la produzione di testosterone, e promuove l'attività dell'aromatasi, l'enzima che converte il testosterone in estrogeni[436,437]. In uno studio clinico è stato valutato l'effetto terapeutico della peoniflorina (*Qianlieping* capsule) in pazienti con CP/CPPS; l'*endpoint* principale dello studio era il miglioramento del punteggio del test NIH-CPSI e un aumento della densità delle particelle di lecitina (SPL) nel liquido prostatico. Il trattamento con il solo estratto *Qianlieping* ha aumentato il numero di particelle di lecitina del 46.9% e ha ridotto il punteggio NIH-CPSI del 24.4%, mentre l'associazione fra peoniflorina e tamsulosina ha aumentato il numero di particelle di lecitina del 61.4% e ha ridotto il punteggio NIH-CPSI del 42.3% in più rispetto a quelli della sola tamsulosina (rispettivamente +33.7% e +28.6%)[438]. Non sono a stati tutt'oggi pubblicati studi controllati con placebo per l'ulteriore valutazione di questo fitoterapico.

Erbe e piante dell'estremo oriente

L'estratto di diverse specie di origine orientale è utilizzato nella medicina tradizionale cinese per alleviare i disturbi del tratto urinario[350]. Uno studio mirato ha valutato l'effetto terapeutico di *Longjin Tonglin* (che include fra is suoi componenti radici di Genziana, Bambú, *Astragalus membranaceus*, *Salvia purpurea*, Gardenia, *Houttuynia cordata*, il fungo *Poria cocos* ed altri) in pazienti con prostatite cronica non batterica. Il trattamento con questo preparato ha indotto un miglioramento dei punteggi dei test NIH-CPSI e TCMSC (punteggio della sindrome della medicina tradizionale Cinese) ed un calo del numero di leucociti nelle secrezioni prostatiche. Il miglioramento di tutti i parametri di cui sopra era statisticamente significativo[439]. Non sono stati pubblicati in merito studi randomizzati controllati con placebo.

5.3.9.-FInasteride

Benché il ruolo della finasteride nel trattamento della prostatite cronica non sia completamente chiarito, la potente inibizione della 5-alfa reduttasi, responsabile della conversione del testosterone nel più potente androgeno diidrotestosterone, genera un effetto antinfiammatorio e antiproliferativo androgeno-dipendente[440]. Ciò comporta una diminuzione della risposta ormonale dei macrofagi e dei leucociti e l'inibizione della loro migrazione verso la sede della flogosi[440]. Di conseguenza, il rilascio del marcatore infiammatorio mieloperossidasi è ridotto, come ridotti sono il fattore di crescita derivato dalle piastrine (PDGF) e il TGF-β, entrambi proinfiammatori[441,442].

Due piccoli studi randomizzati hanno esaminato l'efficacia del trattamento con finasteride rispetto al placebo in pazienti con CP/CPPS. In uno di questi studi, Leskinen et al. non hanno riscontrato differenze statisticamente significative nel miglioramento dei sintomi dolorosi fra i due gruppi di trattamento (finasteride o placebo). Tuttavia, il punteggio dell'Indice di gravità della prostatite (IPSS) e la prostatodinia erano diminuiti in modo altamente significativo nel braccio trattato con finasteride ($P<0.001$). Altre differenze statisticamente significative indotte dalla finasteride riguardavano le dimensioni della prostata e i livelli di PSA[443].

Nel secondo studio, Nickel et al. hanno riportato che la finasteride è efficace in alcuni pazienti, ma i risultati complessivi dello studio non giustificano la raccomandazione del farmaco come monoterapia nei soggetti affetti da CP/CPPS, ad eccezione degli individui più anziani, affetti da iperplasia prostatica benigna[444].

In realta, sono necessari studi effettuati su campioni più numerosi di pazienti con CP/CPPS per confermare un beneficio clinico del trattamento con finasteride, da sola o in combinazione con altri farmaci.

5.3.10.-Antidepressivi

Teoricamente, gli antidepressivi possono essere efficaci nel trattamento del dolore pelvico cronico refrattario (domini "O" e "P" dell'algoritmo UPOINT[S]) attraverso la loro azione sulle vie neuro-ormonali del dolore. Questa azione include il blocco di canali ionici, l'inibizione dei

recettori colinergici, dell'istamina, della serotonina, dell'N-metilaspartato, oltre che l'inibizione della captazione cellulare dell'adenosina, della serotonina e noradrenalina[445]. Inoltre, la riduzione dei sintomi depressivi in certi soggetti può influire positivamente sull'esperienza del dolore e/o sulla capacità di affrontarlo[446]. Sebbene alcuni antidepressivi sembrino offrire un effetto terapeutico soddisfacente, non sono stati pubblicati studi clinici randomizzati su larga scala per dimostrare la loro utilità. In uno studio non comparativo eseguito su un piccolo numero di pazienti con sintomi di prostatite cronica trattati con amitriptilina, è stata osservata guarigione nel 50%, miglioramento significativo nel 27% e nessuna risposta nel 23%. Il trattamento è stato ben tollerato nell'81% dei soggetti[447]. Un piccolo studio randomizzato in doppio cieco con sertralina ha mostrato un miglioramento della frequenza urinaria e del grado di fastidio che, tuttavia, non è confermato statisticamente rispetto al trattamento con placebo. In questo studio il trattamento è stato ben tollerato da tutti i pazienti[448].

Zhang et al. hanno studiato l'efficacia nel trattamento del dolore di una terapia che associava un antidepressivo (duloxetina, inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina) e un alfa-litico (doxazosina). I risultati dimostrano una relazione tra l'estensione e la percezione del dolore e la condizione psicologica e mentale dei pazienti. Durante i 6 mesi dello studio, la combinazione fra i due farmaci ha mostrato una buona efficacia[308].

In un altro studio, la fluoxetina cloridrato, un inibitore selettivo della ricaptazione della serotonina, ha ottenuto riduzioni significative sia nel punteggio complessivo del questionario NIH-CPSI (da 28.55 a 9.29, $p<0.05$) sia nei campi individuali dello stesso questionario (dolore, sintomi minzionali, impatto della malattia sulla qualità della vita del paziente)[449].

Secondo la literatura disponibile, in pazienti con tensione della muscolatura del pavimento pelvico sono stati utilizzati -soli o in combinazione con fitoterapici- diazepam (ansiolitico, miorilassante, 5 mg b.i.d.), metocarbamolo (antidolorifico, 1500 mg b.i.d.) e ciclobenzaprina (miorilassante 10 mg b.i.d.) mostrando una buona efficacia[350]. In uno studio di Shoskes et al., il trattamento multimodale basato sul fenotipo UPOINT con antidepressivi in pazienti con diagnosi di CP/CPPS ha indotto un

miglioramento statisticamente significativo del sintomo dolore e della qualità della vita[450].

I risultati degli studi di cui sopra confermano la relazione tra l'intensità del dolore e fattori psicologici, tra l'impatto dello stress sulla fisiopatologia della sindrome ed il carico mentale nei soggetti affetti da CP/CPPS.

5.3.11.-Tecniche ausiliarie non invasive o minimamente invasive, metodologie invasive, trattamento chirurgico

Trattamento con onde d'urto extracorporee

Uno studio clinico ha studiato l'effetto dell'associazione di una tripla terapia (alfa-bloccante, antinfiammatorio e miorilassante) con una terapia con onde d'urto (ESWT) rispetto alla sola tripla terapia, in pazienti con CP/CPPS di categoria IIIB (non infiammatoria)[451]. I pazienti sono stati randomizzati e trattati per 12 settimane. Il criterio primario per valutare la risposta positiva al trattamento era un punteggio uguale o inferiore a 2 del dominio "impatto sulla qualità della vita" del questionario NIH-CPSI, mentre il criterio secondario era una riduzione del 50% del dominio "dolore" dello stesso questionario. Entrambi i gruppi di pazienti hanno mostrato un miglioramento statisticamente significativo in tutti i domini del questionario NIH-CPSI, con risultati significativamente migliori nel gruppo che includeva la terapia fisica con onde d'urto. Sorprendentemente, i pazienti che hanno ricevuto la terapia farmacologica di associazione (alfa-bloccante, antinfiammatorio e miorilassante) non hanno mostrato variazioni significative né nel volume residuo post-minzionale (PVR) né nel flusso urinario di picco (Qmax); il secondo gruppo di pazienti ha invece mostrato un miglioramento significativo in entrambi i parametri[451].

Una metanalisi, eseguita su tre trials, ha mostrato che un ciclo di 12 settimane di trattamento con onde d'urto extracorporee ha ridotto rispetto al controllo "sham" il punteggio relativo al dolore (differenza media: -3.93, $p<0.001$), il punteggio relativo ai sintomi urinari (differenza media: -1.79, $p<0.001$), l'impatto sulla qualità della vita (differenza media: -1.71, $p<0.001$), risultanti in un calo del punteggio NIH-CPSI totale medio pari a -5.45 ($p<0.001$)[452].

Una metanalisi successiva di sei trials randomizzati e controllati ha in parte confermato questi dati, documentando un miglioramento significativo sia del dominio "dolore" del test NIH-CPSI sia del valore di una scala numerica visuale per la misurazione del dolore (VAS), esteso a sei mesi, in pazienti CP/CPPS sottoposti a terapia con onde d'urto a bassa intensità[453]. Questo miglioramento della sintomatologia dolorosa era accompagnato da valori significativamente inferiori, rispetto a un controllo "sham", sia del punteggio totale del test CPSI sia del dominio "impatto sulla qualità della vita" dello stesso test. Tuttavia, la terapia non ha avuto effetto sui sintomi urinari e sulla funzione erettile.

In realta, sono necessari studi effettuati su campioni più numerosi di pazienti con CP/CPPS per confermare un beneficio clinico del trattamento con con onde d'urto extracorporee.

Agopuntura ed elettroagopuntura

Ci sono pochi studi ben randomizzati e controllati con placebo che documentino l'impiego dell'agopuntura nel trattamento delle prostatiti croniche. Quasi tutti questi studi sono piccoli. Inoltre, in tutti gli studi l'esito primario valutato e la differenza nel punteggio NIH-CPSI dopo il trattamento tra il basale. Capodice et al., hanno fornito un trattamento di agopuntura a pazienti con diagnosi di CP/CPPS refrattari ad almeno una precedente linea di terapia convenzionale (antibiotici, agenti antinfiammatori, inibitori della 5-alfa reduttasi, alfa-1 bloccanti). Secondo i ricercatori, sono state osservate variazioni significative nei punteggi NIH-CPSI e QOL totali che sono rimasti significativi dopo ulteriori 6 settimane di follow-up[454]. Zhou et al., hanno confrontato l'agopuntura ad ago lungo (LA) e l'agopuntura tradizionale (TA). Il punteggio totale NIH-CPSI, la minzione, il dolore e la qualità della vita sono stati significativamente migliorati nel gruppo LA rispetto al gruppo TA dopo 24 settimane di follow-up[455]

Qin et al., hanno condotto uno studio randomizzato, controllato con placebo (agopuntura sham) con 8 settimane di trattamento seguite da 24 settimane di follow-up. La riduzione del punteggio totale NIH-CPSI differiva significativamente tra i 2 gruppi alle settimane 8, 20 e 32[456]. Uno studio simile, piuttosto più ampio, di Sahin et al., ha rilevato che il 92% dei

partecipanti del gruppo di agopuntura ha riportato una riduzione >50% del punteggio NIH-CPSI totale rispetto al 48% dei partecipanti del gruppo "sham" a 8 settimane dopo la fine della terapia. Entrambi i gruppi hanno sperimentato una significativa diminuzione dei punteggi secondari CPSI durante l'intero periodo di follow-up [457].

Seong et al., hanno confrontato il trattamento con elettrofarmaco-agopuntura (Hwanglyunhaedok 1ml) con elettrofarmaco-agopuntura "sham" (soluzione salina 1ml). Dopo il trattamento, i punteggi totali IPSS e NIH-CPSI sono stati significativamente ridotti in entrambi i gruppi. I punteggi del dominio del dolore in entrambi i gruppi hanno mostrato una diminuzione significativa ($p < 0,01$). Tuttavia, i punteggi della minzione si sono ridotti significativamente solo nel primo gruppo[458].

Una metanalisi ha incluso tre studi randomizzati che hanno paragonato il trattamento con agopuntura con l'agopuntura "sham" di controllo. I risultati suggeriscono che l'agopuntura appare essere superiore rispetto al controllo "sham" nel migliorare il punteggio totale dei questionari NIH-CPSI e IPSS. Inoltre, quattro studi randomizzati controllati con placebo hanno paragonato il trattamento con agopuntura con la terapia farmacologica (antibatterici, alfa-litici, antinfiammtori); i dati mostrano che rispetto alla terapia medica l'agopuntura assicura un tasso di risposta al trattamento significativamente superiore[459]. Un'altra metanalisi di 12 studi clinici ha valutato l'efficacia e la sicurezza dell'agopuntura, degli alfa-bloccanti e degli antibiotici per il trattamento delle CP/CPPS. I risultati suggeriscono che l'elettro-agopuntura/agopuntura è efficace nel ridurre il punteggio totale del test NIH-CPSI in misura leggermente superiore rispetto agli alfa-bloccanti[460]. L'incidenza di effetti collaterali durante il trattamento con agopuntura è relativamente bassa (5,4%) rispetto ai controlli (17,1%), agli alfa-bloccanti (24,9%), agli antibatterici (31%) ed alla doppia terapia medica (48,6%)[460]. Una metanalisi recente ha mostrato differenze significative di efficacia tra l'agopuntura e il Trattamento con onde d'urto extracorporee[461].

Nel complesso, le prove supportano l'agopuntura come trattamento efficace per i sintomi indotti da CP/CPPS, in particolare nell'alleviare il dolore. Per quanto riguarda le risposte a lungo termine senza trattamento aggiuntivo, gli studi esaminati forniscono informazioni incoerenti e per

questo motivo non è possibile recuperare conclusioni sicure sul suo potenziale impatto sulla qualità della vita e sulla modulazione dell'infiammazione. Inoltre, le prove relative ai problemi di minzione sono limitate.

Massaggio prostatico

Il massaggio prostatico è un trattamento terapeutico tradizionale per le CP/CPPS. Il suo utilizzo è storico ed empirico, basato sull'esperienza personale di molti clinici, oltre che su piccoli studi non comparativi o serie di singoli casi[462].

Hennenfent e colleghi hanno riferito miglioramento dei sintomi associato ad un decremento significativo del punteggio dei questionari sintomatologici, della conta dei globuli bianchi nelle urine e nelle secrezioni prostatiche, nonché dello svuotamento vescicale in pazienti con ritenzione urinaria sottoposti a ripetuti massaggi prostatici, terapia antimicrobica e terapia con alfa-litico[463]. Al contrario, Ateya e coll. hanno comparato la terapia antibatterica associata al massaggio prostatico con la sola terapia antibatterica in pazienti con prostatite cronica (batterica e non batterica): dai risultati appare come il miglioramento sia indipendente dall'aggiunta del massaggio[283].

Un altro studio ha dimostrato l'efficacia dell'associazione del massaggio prostatico con il dispositivo Magnetolaser e la concomitante iniezione di ialuronidasi rispetto alla sola ialuronidasi in pazienti con prostatite cronica (batterica e non batterica). L'analisi dei risultati ha mostrato che le due modalità sono comparabil rispetto alla risoluzione dei sintomi, alla normalizzazione degli indicatori di laboratorio, urodinamici ed immunologici e alla dimostrazione di una riduzione delle modifiche strutturali al parenchima prostatico generate dalla malattia[282]. La combinazione delle procedure suddette fornisce una regressione dei sintomi la cui durata è stata di 12 mesi[262;] tuttavia, studi ulteriori sono necessari per ottenere risultati più specifici circa l'utilità, l'applicabilità e la sicurezza del metodo - da solo o in combinazione con altri trattamenti - in pazienti con CP/CPPS[464].

Transurethral needle ablation (TUNA), transurethral microwave thermotherapy (TUMT), circoncisione e chirurgia della prostata

Riguardo alle tecniche minimamente invasive già citate in un precedente capitolo, l'efficacia della TUNA non è stata confermata nelle CP/CPPS[465] mentre sono stati confermati alcuni potenziali benefici della TUMT[466,467]. Tuttavia sono necessari studi randomizzati effettuati su un numero elevato di pazienti per dimostrare in modo definitivo l'efficacia di queste tecniche per queste patologie. Altre tecniche basate sul calore comprendono la termoterapia a basse temperature (cooled thermotherapy), in fase di valutazione[468].

Zhao e colleghi hanno confrontato l'efficacia della circoncisione in combinazione con la terapia farmacologica (antibiotici, antinfiammatori ed alfa-bloccanti) con la sola terapia farmacologica in pazienti affetti da CP/CPPS. Sia il punteggio totale sia i punteggi parziali, relativi ai singoli domini (dolore, minzione, qualità della vita) del questionario NIH-CPSI, sembrano favorire il gruppo di pazienti trattati con la circoncisione associata alla terapia medica[469].

Il ruolo della chirurgia della prostata nel trattamento delle prostatiti croniche è controverso e la chirurgia non è mai stata indicata quale possibile opzione terapeutica per le CP/CPPS[470]. Pertanto, le tecniche chirurgiche tradizionali quali la prostatectomia transuretrale non sono raccomandate in assenza di complicanze quali la stenosi uretrale grave, l'ipertrofia o la stenosi del collo vescicale, o quando la diagnosi differenziale identifichi la presenza di una neoplasia vescicale[471]. In casi selezionati ed in specifiche situazioni può essere eseguito un trattamento chirurgico mirato, subordinato alla gravità dei sintomi, all'età del paziente e a valutazioni approfondite mediante diagnostica per immagini[472].

Pazienti con sintomatologia grave refrattaria alla terapia convenzionale possono essere considerati quali candidati per il trattamento chirurgico. Negli uomini più giovani ed in quelli la cui fertilità rimane un problema importante, il trattamento chirurgico è controindicato. Va ribadito che la diagnostica per immagini è un fattore importante nella valutazione della patogenesi della CP/CPPS e nella selezione della metodologia interventistica da adottare[473].

In pazienti con prostatite focale, di chiara e evidente localizzazione, può essere effettuata una prostatectomia transuretrale parziale, che consiste nella rimozione della porzione cronicamente infiammata nel tessuto di transizione. In realtà, una tale procedura riguarda un numero molto piccolo di pazienti anziani, che presentano un certo grado di ostruzione. Se è accertata la presenza della cisti prostatica congenita di Muller, che causa l'ostruzione dei dotti eiaculatori, e se tale condizione anatomica è causalmente collegata alla prostatite cronica non batterica, il trattamento chirurgico è un'opzione praticabile. Poiché le cisti di Muller sono spesso difficili da rilevare, la loro incisione o resezione può essere eseguita sotto controllo ecografico per evitare complicanze o lesioni. La resezione transuretrale dei dotti eiaculatori e delle vescicole seminali è un metodo minimamente invasivo adatto a pazienti con prostatite cronica non batterica, in presenza di occlusioni all'altezza delle stesse vescicole seminali.

Embolizzazione superselettiva dell'arteria prostatica

L'embolizzazione superselettiva dell'arteria prostatica (PAE) consiste nell'occlusione delle due arterie prostatiche, destra e sinistra, che irrorano l'adenoma prostatico. Per meno di un decennio, la PAE è stata utilizzata per trattare i sintomi dell'ipertrofia prostatica benigna. L'esperienza fin qui condotta ha mostrato che PAE può alleviare i sintomi e migliorare la qualità della vita dei pazienti[474]. Dato che le sindromi da prostatite e l'ipertrofia prostatica (i) sono per un certo verso causalmente correlati[475], (ii) condividono alcuni sintomi, (iii) sono spesso clinicamente sovrapposti[476] e (iv) coesistono istologicamente in più del 50% dei campioni di biopsia prostatica[477], è possibile che la PAE possa curare pazienti affetti da sindrome prostatite cronica/dolore pelvico cronico (CP/CPPS) ricorrente, sia in seguito ad una risposta iniziale al trattamento, sia in caso di mancata risposta.

Precedentemente nota come "prostatite non batterica" (o "prostatodinia"), CP/CPPS è la forma più comune di prostatite. In la realtà è una condizione enigmatica, determinata dalla presenza di sintomi persistenti, spesso in assenza di riscontri oggettivi. Dato che l'eziologia di queste sindromi rimane sconosciuta, il trattamento è piuttosto mirato nell'alleviare i sintomi

clinici[478]. In questo contesto è stata introdotta la classificazione UPOINTS. Come già trattato in questo volume, l'acronimo UPOINTS richiama i sette "domini" diagnostici e terapeutici del nuovo algoritmo in base alla sintomatologia e ai segni clinici accertati in ogni singolo paziente. La classificazione UPOINTS permette di pianificare una terapia personalizzata, mirata a tutti i domini principali, o almeno ad alcuni di essi. Le modalità di trattamento sono numerose e varie e non si limitano alla somministrazione di farmaci[292]. Parallelamente alla somministrazione di farmaci, sono state sperimentate terapie alternative, quali ad esempio la terapia con onde d'urto (rESWT) e l'agopuntura, dimostratesi relativamente efficaci. Uno studio pilota ha dimostrato che la PAE è efficace nel trattare sia l'incontinenza urinaria sia il dolore urogenitale[479]. l'esatto meccanismo con cui la PAE agisce su questi sintomi non è chiaro; tuttavia, l'effetto è probabilmente dovuto all'ischemia che elimina l'aumentato tono muscolare dello stroma prostatico causato dall'infiammazione cronica[480]. Lo studio elastografico di pazienti trattati con PAE ha confermato questa ipotesi. La PAE è completamente indolore, e richiede un tempo di esecuzione di 45-75 minuti. Il paziente torna a casa lo stesso giorno della procedura; non sono stati segnalati effetti collaterali e le possibili complicazioni sono rari e di lieve entità.

Figura 12: *US e CEUS post PAE con infarti di gran volume*

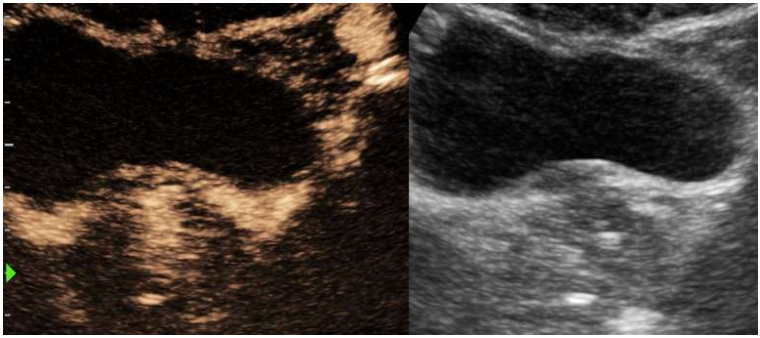


Figura 13: *Paziente di mezza età con lieve ingrossamento della prostata. TRUS Pre-PAE: iperemia, calcoli, piccoli adenomi. Motivazione per PAE: Trattare la componente BPH, trattare l'iperemia*

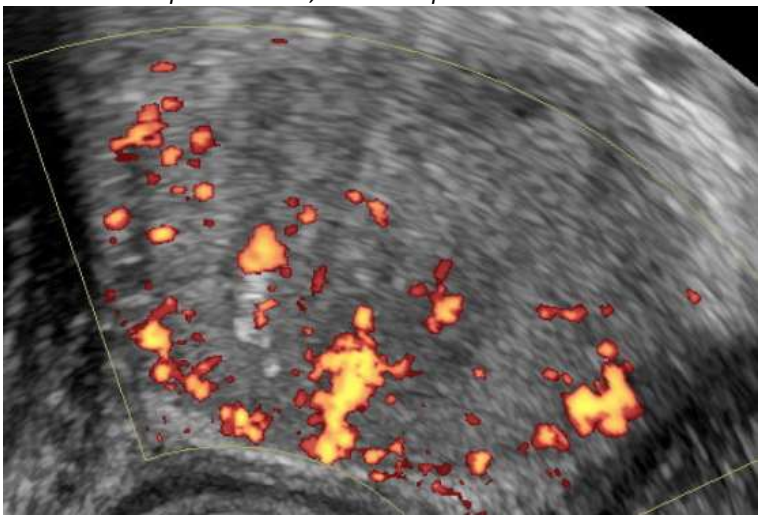


Figura 14: *Angiografia prima e dopo PAE. Scomparsa dell'albero arterico prostatico dopo PAE.*

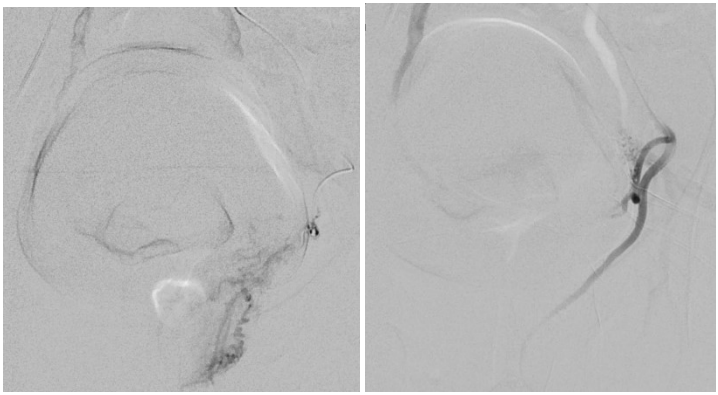


Tabella 8. Riepilogo delle opzioni di trattamento per la prostatite cronica/sindrome del dolore pelvico cronico (CP/CPPS)

5.3.12.-Trattamenti raccomandati o suggeriti

1-Gli alfa-bloccanti (o alfa-litici) sono raccomandati come monoterapia in soggetti con insorgenza recente di sintomi (principalmente ostruttivi) da moderati a gravi, precedentemente non trattati con questo tipo di terapia.

2-I farmaci antibatterici sono somministrabili come monoterapia nei casi di recente diagnosi, con sintomi di intensità moderata e quando si sospetti la presenza di un agente eziologico batterico non identificato con metodologie standard (p. es. anaerobi). Va precisato che la terapia empirica, in assenza di documentata infezione, può dare luogo all'induzione di resistenze, che possono a lungo termine complicare il quadro clinico della sindrome.

3-I farmaci antinfiammatori, la finasteride ed il polisolfato di pentosano possono svolgere un ruolo complementare in un protocollo di terapia di associazione (ad esempio alfa-bloccanti + antibatterici + anti-infiammatori)

5.3.13.-Trattamenti non raccomandati

1-Gli alfa-bloccanti e gli antibatterici non sono raccomandati in soggetti con sintomi gravi di una sindrome non di recente diagnosi, già trattati con questi farmaci con risultati non ottimali.

2-I farmaci antinfiammatori, la finasteride ed il polisolfato di pentosano non sono raccomandati come monoterapia.

3-I trattamenti chirurgici (compresi quelli minimamente invasivi) non sono raccomandati; solo eccezionalmente e in presenza di indicazioni specifiche (vedi sopra) si può ricorrere a tali procedure.

5.3.14.-Trattamenti opzionali o che necessitano di ulteriori valutazioni

Alcuni dati di letteratura indicano un possibile effetto favorevole dei seguenti trattamenti, anche se alcuni di essi necessitano di ulteriori verifiche nell'ambito di studi randomizzati controllati, caratterizzati da adeguato potere statistico.

1-Fitoterapia (Quercetina, Cernilton)

2-Rilassanti muscolari

3-Stimolazione elettrica dei muscoli del pavimento pelvico
3-Farmaci neurotropici (Pregabalin, Amitriptilina)
4-Terapia ad alta temperatura
5-Terapia ormonale

Figura 15: *Criteri di valutazione della terapia medica e follow up*

6.-APPENDICE

Sono elencati qui di seguito il dosaggio, le controindicazioni, gli effetti collaterali e le avvertenze per l'uso di alcuni dei farmaci menzionati nel testo e che sono raccomandati per la terapia delle sindromi da prostatite dalle linee guida esistenti. Gli effetti collaterali includono le reazioni avverse riscontrate sia negli studi clinici sia durante il loro uso esteso al pubblico in seguito a registrazione da parte delle autorità competenti. In quest'ultimo caso, poiché queste reazioni sono state segnalate volontariamente da popolazioni di pazienti di dimensioni indefinite, non è sempre possibile effettuare una stima affidabile della loro frequenza né è possibile stabilire una correlazione causale di tali reazioni con l'esposizione al farmaco.

FARMACI ANTIBATTERICI

BETA-LATTAMICI

I beta-lattamici sono un gruppo di farmaci caratterizzati da elementi strutturali comuni (contengono nella loro molecola un'ammide ciclica a quattro atomi, il β-lattame) e da un meccanismo d'azione comune (bloccano la biosintesi della parete cellulare dei batteri Gram-positivi e Gram-negativi inibendo le transpeptidasi batteriche responsabili della formazione dei legami crociati). Tra gli antibiotici di questo gruppo, i più comuni sono le penicilline, il cui nucleo attivo è l'acido 6 amino-penicillanico, e le cefalosporine, il cui nucleo è rappresentato dall'acido 7-aminocefalosporanico.

Le penicilline ampicillina, l'amoxicillina (con o senza inibitori della β-lattamasi), le penicilline anti-pseudomonadiche e le cefalosporine sono state tradizionalmente utilizzate nelle infezioni del tratto urinario. I beta-lattamici non sono usualmente impiegati nelle prostatiti croniche a causa della scarsa distribuzione al tessuto ghiandolare prostatico, ma possono essere utilizzati nelle prostatiti batteriche acute[481].

<u>Ampicillina, amoxicillina e inibitori delle β-lattamasi</u>

Benché la potenza antibatterica dell'ampicillina e dell'amoxicillina sia simile, quest'ultima ha caratteristiche di assorbimento orale migliori, non influenzate dall'assunzione di cibo. L'attività di entrambi i farmaci è notevolmente ridotta in presenza di microrganismi produttori di beta-

lattamasi (principalmente Stafilococci); per questo le formulazioni moderne includono quasi sempre un inibitore delle beta-lattamasi. L'acido clavulanico ed il sulbactam sono gli inibitori più comunemente usati. Questi ultimi sono molecole beta-lattamiche che conservano un'attività antimicrobica molto ridotta; il loro legame ad alta affinità con le beta-lattamasi batteriche impegna il sito catalitico di questi enzimi, permettendo così l'azione degli antibiotici somministrati in associazione (solitamente ampicillina o amoxicillina). L'attività inibitrice dell'acido clavulanico è superiore a quella del sulbactam, che deve essere somministrato a dosi più elevate. Le combinazioni amoxicillina-acido clavulanico ed ampicillina-sulbactam hanno uno spettro antibatterico quasi identico, che comprende ceppi di Stafilococchi e Gonococchi, *Moraxella catarrhalis, Klebsiella pneumoniae, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris*, *Escherichia coli,* altre *Enterobacterales* e alcuni ceppi anaerobici, tra cui *Bacteroides fragilis. Pseudomonas aeruginosa* e *Enterobacter* spp*.*, *Providencia* spp*.* e *Morganella morganii* sono considerati naturalmente resistenti a questi farmaci.

Indicazioni: Nell'uretite gonococcica, l'ampicillina può essere somministrata in dose singola in combinazione con tetraciclina, mentre può essere somministrata come trattamento iniziale per la prostatite enterococcica acuta in associazione con gentamicina o altro aminoglicoside (netilmicina, kanamicina).

Controindicazioni: Ipersensibilità alla penicilline, all'acido clavulanico o al sulbactam. Anamnesi di ittero o disfunzione epatica da penicillina.

Effetti collaterali: Questi farmaci influenzano comunemente il tratto gastrointestinale; gli effetti collaterali più comuni comprendono:

-diarrea
-nausea
-vomito
-disturbi dispeptici atipici

La somministrazione di sultamicillina ed ampicillina sono più comunemente associate a disturbi gastrointestinali rispetto all'amoxicillina.

Raramente sono riportate reazioni allergiche, tra cui:

eruzione cutanea

orticaria
anafilassi
edema vascolare
epidermolisi tossica
Sindrome di Stevens-Johnson
L'ampicillina, in particolare, può causare eruzione cutanea maculata (precoce o tardiva) in pazienti con mononucleosi infettiva (100%), leucemia linfocitica (90%) e nelle persone che assumono allopurinolo (14-22%). Pertanto, le suddette malattie costituiscono criterio di esclusione dalla terapia con ampicillina.
Sono stati segnalati anche epatite ed ittero colestatico.
Raramente sono segnalate cefalee, vertigini, convulsioni.
Avvertenze per la somministrazione: Si deve usare cautela nei pazienti con insufficienza epatica o renale. Soprattutto nel caso dell'ampicillina si dovrebbe prestare attenzione ai pazienti con eczema asmatico, mononucleosi infettiva, leucemia linfocitica cronica. L'assorbimento di ampicillina è limitato dall'assunzione di cibo.
Interazioni: il probenecid aumenta i livelli ematici delle penicilline, mentre le tetracicline ne riducono attività battericida.
Dosaggio:
1-moxicillina e acido clavulanico per via parenterale in dose da 1.2 g ogni 6-8 ore
2-Ampicillina e sulbactam: 1.5 g-3 g ogni 6-8 ore
In caso di insufficienza renale, la dose deve essere ridotta per evitare accumulo. Poiché questi farmaci vengono eliminati durante le procedure dialitiche, una nuova dose deve essere somministrata dopo ogni sessione di dialisi.

Penicilline anti-pseudomonadiche

Questo gruppo di antibiotici comprende carbenicillina, ticarcillina, azlocillina e piperacillina. Sono attivi principalmente contro *Pseudomonas aeruginosa* ma anche contro alcuni ceppi di *Proteus* spp. e di *Serratia* spp. Sono substrati delle penicillinasi microbiche e vengono spesso somministrati in associazione con acido clavulanico o altri inibitori delle beta-lattamasi.

Questo ne permette l'uso in infezioni causate da *Enterobacteriacee*, Stafilococchi meticillina-sensibili, anaerobi ed Enterococchi. Per evitare il rapido sviluppo di resistenza a *Pseudomonas,* queste penicilline sono somministrate associate a un aminoglicoside per sfruttare la nota azione sinergica di questa combinazione.

Indicazioni: Come trattamento iniziale per le prostatiti acute da *Enterobacterales* penicillina-sensibili (*E. coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, ecc.) o da *Pseudomonas aeruginosa.*

Controindicazioni: Ipersensibilità alle penicilline.

Effetti collaterali:

Questi farmaci influenzano comunemente il tratto gastrointestinale; gli effetti collaterali più comuni comprendono:

-diarrea, nausea, vomito

Reazioni di ipersensibilità quali:

-"febbre da farmaco"

-eosinofilia

-eruzioni cutanee

Raramente si possono osservare:

-epatotossicità reversibile

-neutropenia

-alterazioni piastriniche

(questi effetti si presentano più raramente con la ticarcillina).

-squilibri elettrolitici quali ipopotassiemia ed ipernatremia (più comuni con piperacillina).

In pazienti con patologie epatiche, neutropenia, disturbi piastrinici o squilibri elettrolitici, la somministrazione di questi farmaci richiede stretto controllo medico.

Dosaggio:

1. Piperacillina-tazobactam in infusione endovenosa lenta (20-30 minuti) 4.5 g ogni 6-8 ore

2. Ticarcillina-acido clavulanico 3.2 g o 5.2 g in infusione endovenosa ogni 6-8 ore

In caso di insufficienza renale è necessaria una riduzione della dose in base ai valori di clearance della creatinina.

Mecillinam, Pivmecillinam

Pivmecillinam (composto precursore) e mecilinam (ingrediente attivo) sono penicilline semisintetiche appartenenti ad un gruppo di antibiotici detti *amidinopenicilline*. Come tutte le penicilline, questi antibiotici esercitano il proprio effetto inibendo la formazione della parete cellulare batterica. Tuttavia, il meccanismo d'azione del pivmecillinam differisce da quello di altri beta-lattamici: il farmaco lega e inattiva la *penicillin-binding protein*-2 localizzata nella porzione interna della parete cellulare batterica, interferendo così con la formazione dei legami crociati dei peptidoglicani, che assicurano rigidità alla parete cellulare. Questo fa si' che le resistenze crociate tra mecilinam e altri antibiotici β-lattamici si presentino più raramente.

La mecillinamina si lega alle proteine plasmatiche in ragione del 10-15% ed è escreta nella bile e nelle urine. L'emivita plasmatica è di circa 60 minuti. Circa il 40-50% della dose dopo somministrazione orale e il 70% dopo somministrazione parenterale viene escreto immodificato nelle urine entro 6 ore.

Lo spettro antimicrobico differisce da quello delle aminopenicilline, essendo infatti selettivo nei confronti dei bacilli Gram-negativi, tra cui *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Proteus* spp., *Salmonella* spp., *Shigella* spp., alcuni ceppi di *Serratia* spp., *Citrobacter* spp. e *Yersinia* spp.

Acinetobacter spp., *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, e batteri anaerobici Gram-negativi sono generalmente resistenti a queste penicilline, la cui attività contro i batteri Gram-positivi è relativamente debole.

Indicazioni: Come trattamento iniziale delle prostatiti batteriche acute da *E. coli* e da germi sensibili resistenti all'ampicillina.

Controindicazioni: ipersensibilità alle penicilline.

Effetti collaterali:

Reazioni allergiche che possono comprendere:

-eruzioni cutanee

-orticaria

-febbre

-artralgia

Possono raramente manifestarsi reazioni anafilattiche. Reazioni di ipersensibilità gravi e in alcuni casi fatali, benché rare, hanno maggiori probabilità di verificarsi in soggetti con anamnesi di ipersensibilità alle penicilline e/o anamnesi di ipersensibilità a vari allergeni.
I disturbi gastrointestinali possono comprendere nausea, vomito, diarrea e, raramente, colite pseudomembranosa.
Interazioni: La somministrazione concomitante di probenecid impedisce l'escrezione di (piv)mecillinam e ne prolunga l'azione.
Prima di iniziare la terapia con (piv)mecillinam è necessaro accertare se il paziente ha presentato precedenti reazioni di ipersensibilità a penicilline, cefalosporine o altri allergeni. Se si verifica una reazione allergica, il trattamento deve essere interrotto e deve essere iniziato un trattamento appropriato.
Quando (piv)mecilinam viene somministrato in associazione con un altro antibiotico, ciascuna preparazione deve essere somministrata separatamente. Non deve essere aggiunto alle soluzioni per infusione contenenti altri antibiotici.
In caso di somministrazione prolungata si raccomanda il monitoraggio della funzionalità renale ed epatica.
Dosaggio: 5-15 mg/kg ogni 6-8 ore per via intramuscolare o intravenosa.

Cefalosporine

Le cefalosporine sono antibiotici battericidi, inizialmente isolati da colture del fungo *Cephalosporium acremonium*, il cui nucleo attivo è costituito dall'acido 7-aminocefalosporanico. Sono dotate di ampio spettro antibatterico, che comprende cocchi Gram-positivi e Gram-negativi e batteri Gram-negativi. La bassa tossicità è una caratteristica comune di tutte le cefalosporine. Le cefalosporine sono meno suscettibili alle beta-lattamasi rispetto alle penicilline. Hanno un'emivita plasmatica relativamente breve.
Le cefalosporine sono generalmente suddivise in "generazioni"; questo tipo di classificazione non è universalmente accettata e certe cefalosporine sono inserite in generazioni diverse in alcuni paesi. In generale, generazioni successive comprendono farmaci che mostrano uno spettro più ampio nei confronti dei patogeni Gram-negativi.

1ª generazione (Cefazolina, cefalexina, ecc.)

Queste cefalosporine mostrano un'attività più spiccata contro i cocchi Gram-positivi (ad eccezione degli Enterococchi e degli Stafilococchi resistenti alla meticillina, MRSA) e sono attivi verso uno spettro limitato di batteri Gram-negativi, che comprende *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp. e *Proteus* spp.

2ª generazione (cefuroxima, cefaclor, ecc.)

Gli antibiotici di questa generazione sono anche efficaci contro ceppi di *Haemophilus influenzae* produttore di beta-lattamasi e contro ceppi ospedalieri di *Providencia* spp, *Serratia* spp. ed *Enterobacter* spp. In particolare, la cefoxitina è attiva contro gli anaerobi (per es., *Bacteroides fragilis*) ed il cefamandolo è particolarmente attivo contro gli Stafilococchi.

3ª generazione (ceftriaxone, ceftazidima, cefixima ecc.)

Queste cefalosporine possiedono uno spettro antimicrobico più ampio, particolarmente nei confronti dei batteri Gram-negativi (la ceftazidima è attiva anche contro ceppi di *Pseudomonas aeruginosa*), ma non sono attive contro gli anaerobi e mostrano scarsa attività contro gli Stafilococchi sensibili alla meticillina. A differenza dei farmaci appartenenti alle precedenti generazioni, i farmaci di terza generazione presentano migliori caratteristiche di distribuzione tissutale (prostata, ossa, bile, secrezioni bronchiali) e attraversano in modo efficiente la barriera emato-encefalica.

4ª generazione (cefepime, cefpirome, ecc.)

Caratteristica della quarta generazione è la resistenza in vitro alle beta-lattamasi cromosomiche indotte, che idrolizzano le cefalosporine di prima, seconda e terza generazione. I batteri che producono questi enzimi costituiscono in generale ceppi ospedalieri di *Enterobacter* (principalmente *Enterobacter cloacae*), *Proteus* spp., *Serratia* spp., *Providencia* spp. e *Pseudomonas aeruginosa*.

Queste cefalosporine non sono attive nei confronti di microrganismi anaerobi.

5ª generazione (Ceftobiprolo, ecc.)

Sono cefalosporine ad ampio spettro, attive contro ceppi di *Staphylococcus aureus* meticillino-resistenti (MRSA) e *Enterococcus faecalis* farmacoresistente.

Indicazioni: trattamento iniziale delle prostatiti batteriche acute suscettibili alle cefalosporine.

Controindicazioni: Ipersensibilità nota alle cefalosporine, anamnesi di sordità e shock allergico alle penicilline.

Effetti collaterali:

-probabilità di ipersensibilità crociata alle penicilline pari a circa il 10%

-disturbi gastrointestinali (nausea, vomito, diarrea, colite pseudomembranosa, anoressia, glossite), più frequenti in caso di somministrazione orale, meno comuni in caso di somministrazione parenterale

-disturbi della coagulazione sono stati osservati principalmente con cefamandolo

-eosinofilia

-leucopenia

-neutropenia

-trombocitopenia

-positività al test di Coombs, raramente associato a anemia emolitica, aumento delle transaminasi, fosfatasi alcalina, bilirubina, urea

Sono stati segnalati anche:

-mal di testa

-vertigini

-allucinazioni

-sonnolenza

-confusione

-convulsioni

La somministrazione intramuscolare può causare dolore a causa di una reazione locale nel sito di iniezione, mentre la somministrazione endovenosa può causare tromboflebite.

Raramente possono verificarsi febbre e infezioni secondarie causate dallo sviluppo di ceppi resistenti.

Interazioni: I farmaci batteriostatici (ad esempio le tetracicline) riducono o neutralizzano l'attività antimicrobica di alcune cefalosporine. Nel caso sia assolutamente necessario somministrare questa associazione, sono da preferirsi intervalli di dosaggio distanziati.

La somministrazione concomitante di probenecid alza i livelli plasmatici delle cefalosporine e, di conseguenza, il rischio di effetti avversi.
L'associazione con gli aminoglicosidi, i diuretici, gli agenti di contrasto e la vancomicina eleva il rischio di nefrotossicità. Qualora sia necessaria la terapia contemporanea con aminoglicosidi o vancomicina, si raccomanda da somministrare questi farmaci e le cefalosporine in tempi diversi, per vie di entrata diverse e mai nello stesso flacone per insusione endovenosa, allo scopo di minimizzare la possibilità di neutralizzazione chimica degli aminoglicosidi.
Avvertenze per la somministrazione:
1-In caso di insufficienza renale, somministrare dosi ridotte basandosi sui valori di clearance della creatinina. Come regola generale, la dose viene ridotta di 1/2 e 1/4, rispettivamente, se la clearance della creatinina è 20-40 ml/min e <20 ml/min. Nei pazienti sottoposti a dialisi, è somministrata una dose di 24 ore, nonché una dose supplementare dopo ogni sessione.
2-In caso di somministrazione prolungata (> 7 giorni) di cefalosporine di terza generazione, i pazienti devono essere sottoposti a un regolare controllo della protrombina.
3-In pazienti con disturbi della coagulazione o sottoposti a trattamento anticoagulante: in caso di manifestazioni emorragiche deve essere somministrato plasma e vitamina K.
Qualora sia necessario somministrare cefalosporine in dosi molto elevate, deve essere tenuto in considerazione il contenuto di sodio delle singole preparazioni.
Dosaggio: varia a seconda del singolo farmaco e della singola preparazione: si consiglia di fare riferimento alle schede illustrative.

<u>Aztreonam ed altri monobactami</u>
Questi farmaci battericidi sono molecole beta-lattamiche monocicliche, attive nei confronti di batteri aerobi Gram-negativi (*Enterobacterales*, *Neisseria gonorrhoeae, Pseudomonas aeruginosa*), ma inattivi verso i cocchi Gram-positivi e gli anaerobi.
Indicazioni: Come trattamento iniziale delle prostatiti acute. **Controindicazioni**: Ipersensibilità.

Effetti collaterali: Le reazioni di ipersensibilità sono molto più rare rispetto alle penicilline ed alle cefalosporine e non vi è praticamente rischio di allergia crociata con questi farmaci. In alcuni casi è stato osservato un aumento delle transaminasi (SGOT, SGPT) ed un aumento dell'acido urico.
Avvertenze per la somministrazione: In caso di insufficienza renale la dose viene ridotta in base alla clearance della creatinina: -25% con clearance 30-60 ml/min, -50% con clearance 10-30 ml/min e -75% <10 ml/min.
In soggetti affetti da insufficienza renale, una dose di 60-250 mg deve essere somministrata dopo ciascun ciclo di dialisi.
Dosaggio: 2-3 g/8 ore in infusione endovenosa di 30 minuti.

Imipenem e Meropenem (carbapenemi)
Sono potenti farmaci beta-lattamici, con spettro antimicrobico che si estende a quasi tutti i batteri patogeni aerobi ed anaerobi Gram-positivi e Gram-negativi. Comprende inoltre alcuni Enterococchi resistenti all'ampicillina e *Burkholderia cepacia complex. Stenotrophomonas maltophilia* è intrinsecamente resistente ai carbapenemi.
La suscettibilità ai carbapenemi per il genere *Staphylococcus* si deduce da quella verso cefoxitin, pertanto gli isolati meticillino-resistenti (MRSA) vanno considerati resistenti a tutti i beta-lattamici, compresi i carbapenemi. Fanno eccezione tra i beta-lattamici le nuove cefalosporine di V generazione ceftarolina e ceftobiprole, verso le quali anche isolati MRSA possono essere sensibili.
L'attività intrinseca dell'imipenem nei confronti dei patogeni Gram-positivi è maggiore rispetto a quella del meropenem. A sua volta, il meropenem è più attivo contro i batteri Gram-negativi. In termini di effetti collaterali, imipenem ha un profilo di sicurezza inferiore al meropenem a causa della potenziale nefrotossicità e della più elevata capacità di indurre convulsioni.
Indicazioni: Come trattamento iniziale delle prostatiti acute e delle (uro)sepsi da patogeni Gram-negativi multiresistenti di origine ospedaliera. Sono di utilità in pazienti neutropenici in seguito a fallimento delle terapie convenzionali.
Controindicazioni: Ipersensibilità ai β-lattamici.
Effetti collaterali:

-reazioni di ipersensibilità (4%),
-cefalee, allucinazioni, spasmofilia (4%),
-febbre farmaceutica (2%),
-vomito, diarrea (0,9%),
-colite pseudomembranosa (0,2%).
-(raramente) neutropenia ed eosinofilia

A differenza dell'imipenem, il meropenem non provoca convulsioni e cefalee e le allucinazioni si manifestano più raramente.

Interazioni: l'imipenem compete con altri beta-lattamici (ticarcillina, ureidopenicilline, cefalosporine di terza generazione). Meropenem mostra più ridotte possibilità di interazione con altri composti. Il cloramfenicolo compete sia con imipenem sia con meropenem.

Avvertenze per la somministrazione:

Nei pazienti che assumono alte dosi di carbapenemi possono insorgere convulsioni.

Nei pazienti con insufficienza renale, può insorgere nefrotossicità.

Nei pazienti con insufficienza renale la dose deve essere ridotta: quando la clearance della creatinina è di 10-30 ml/min, la dose giornaliera va dimezzata. Nei pazienti con clearance della creatinina <10ml/min viene somministrata una dose di 500 mg ogni 12 ore. In pazienti con insufficienza renale, dopo la dialisi è necessario somministrare una dose supplementare di antibiotico.

Dosaggio: i carbapenemi sono somministrati alla dose di 0,5-1 g ogni 8 ore. Nelle infezioni gravi da *Pseudomonas aeruginosa*, si raccomandano dosi più elevate (2 g ogni 8 ore, iv).

AMINOGLICOSIDI

Questa famiglia piuttosto numerosa di farmaci è caratterizzata dalla presenza di aminozuccheri come parte comune a ciascuna molecola. Gli aminoglicosidi inibiscono la sintesi proteica agendo a livello dell'RNA ribosomiale presente nella subunità minore del ribosoma batterico (30S). Questi farmaci hanno una rapida e potente attività battericida, che permane dopo la rimozione degli antibiotici (effetto post-antibiotico). Lo spettro antimicrobico degli aminoglicosidi comprende principalmente batteri Gram-

negativi e in minor misura cocchi Gram-positivi. L'attività di questi antibiotici contro gli Streptococchi e gli Enterococchi non è molto elevata, in relazione alla resistenza intrinseca a basso livello presente in tutti gli isolati di entrambi i generi, e del tutto assente nei confronti dei patogeni anaerobi. Gentamicina, amikacina e netilmicina sono anche impiegate per trattare le infezioni da *Pseudomonas aeruginosa*.

Indicazioni: Come trattamento iniziale delle prostatiti acute, spesso in associazione con un antibiotico beta-lattamico. Studi osservazionali hanno dimostrato l'efficacia degli aminoglicosidi nei confronti delle prostatiti croniche batteriche.

Effetti collaterali: Fra gli effetti avversi della terapia con aminoglicosidi, e' importante segnalare la nefrotossicità e l'ototossicità.

I primi segni di nefrotossicità sono reversibili e non richiedono l'interruzione della terapia. L'ototossicità comporta danni, solitamente irreversibili, alla porzione cocleare (kanamicina streptomicina ed amikacina), o vestibolare (gentamicina, tobramicina) dell'orecchio interno. In individui portatori delle mutazioni A1555G e C1494T nel DNA mitocondriale (A1555G: 1 individuo su 500 nelle popolazioni caucasiche) si assiste alla comparsa di sordità sensorineurale profonda irreversibile già dalle prime dosi somministrate; in caso di trattamento a lungo termine è possibile effettuare un test genetico preventivo[482].

Effetti avversi meno comuni sono:

-blocco delle sinapsi neuromuscolari

-reazioni allergiche

-nausea

-vomito

-aumento degli enzimi epatici

Interazioni: Con farmaci che causano blocco neuromuscolare (decametonio, succinilcolina, curari, chinidina, ecc.) o in pazienti in trattamento concomitante con anestetici generali, la somministrazione endovenosa rapida di aminoglicosidi può causare paralisi neuromuscolare.

Avvertenze per la somministrazione: In pazienti anziani o in pazienti con insufficienza renale: rischio di disidratazione in associazione con uso di diuretici o agenti iodati di contrasto.

Dosaggio: Gli aminoglicosidi non sono metabolizzati e vengono escreti quasi esclusivamente per filtrazione glomerulare. Data la loro nefrotossicità è necessario adeguare il dosaggio in base ai valori di clearance della creatinina.

MACROLIDI

Questo gruppo di farmaci comprende l'eritromicina, la spiramicina, e macrolidi di più recente sviluppo: la claritromicina, la roxitromicina ed l'azitromicina.

Macrolidi di prima generazione

Lo spettro antimicrobico di questi farmaci, che agiscono inibendo la sintesi proteica nei batteri a livello della subunità ribosomiale 50S, comprende alcuni cocchi Gram-positivi, tra cui gli Streptococchi ed alcuni Stafilococchi (la grande maggioranza di questi ultimi è però attualmente resistente all'eritromicina), e cocchi Gram-negativi, con suscettibilità variabili da parte di *Neisseria gonorrhoeae*. Non sono attivi contro gli Enterococchi. Lo spettro antimicrobico comprende inoltre *Mycoplasma pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum* e *Chlamydia trachomatis*.

Macrolidi più recenti

Lo spettro antimicrobico di questi macrolidi è simile a quello dei macrolidi meno recenti. Tuttavia, il profilo farmacocinetico di questi farmaci è superiore a quello mostrato dai macrolidi di prima generazione. La penetrazione nel tessuto prostatico è infatti elevata anche in presenza di infezioni croniche della prostata. La caratteristica più importante è la lunga emivita di alcuni macrolidi. Per esempio, l'azalide l'azitromicina ha un'emivita plasmatica di circa 60 ore, il che consente la somministrazione a intervalli di 24-36 ore. In alcuni casi (p. es. gonorrea suscettibile ai macrolidi), un'unica somministrazione è sufficiente ad assicurare l'eradicazione del patogeno causativo.

Indicazioni: Uretrite, prostatite o uretro-prostatite cronica causata da microrganismi suscettibili ai macrolidi.

Controindicazioni: Ipersensibilità, grave insufficienza epatica.

Effetti collaterali: Sono rari e comprendono principalmente:

-disturbi gastrointestinali (nausea, vomito, diarrea e raramente colite pseudomembranosa)
La diarrea può essere causata dall'attività procinetica intrinseca dei macrolidi a livello del tubo digerente; non va quindi sempre ascritta ad alterazioni della popolazione microbica intestinale.
Meno frequentemente si osserva:
-ittero da colecistite
-reazioni di ipersensibilità
Raramente sono segnalati
-disturbi neuropsichiatrici
-ototossicità e ipoacusie (in alcuni casi reversibili dopo sospensione della terapia)
Interazioni: i macrolidi inibiscono l'attività di enzimi epatici appartenenti alla famiglia del citocromo P450 (principalmente 3A4); questa inibizione può aumentare i livelli ematici di molti farmaci metabolizzati da questo citocromo, e tipicamente di teofillina, digossina e carbamazepina. Può inoltre aumentare l'attività della warfarina e del triazolam e ridurre i livelli dei corticosteroidi.
I macrolidi possono alterare le letture dei dosaggi sierici delle catecolamine, delle transaminasi (valori falsamente aumentati) e dell'acido folico (valori falsamente ridotti).
Avvertenze per la somministrazione: È sconsigliata la somministrazione in associazione a farmaci che aumentano l'intervallo QT dell'elettrocardiogramma. Per esempio, la somministrazione concomitante di cisapride è controindicata poiché esiste il rischio di insorgenza di aritmie cardiache.
Dosaggio:
Eritromicina: 250-500 mg/6 ore o 8 ore
Claritromicina: 250-500 mg/b.i.d
Roxitromicina: 150-300 mg/b.i.d
Azitromicina: 250-500 mg/die
Nelle uretriti da *Chlamydia* o *Neisseria:* 1 grammo in singola somministrazione

La somministrazione orale mostra vari gradi di assorbimento, quindi è da consigliarsi l'assunzione a stomaco vuoto (1 ora prima del pasto o 2 ore dopo il pasto).
I macrolidi sono principalmente escreti per via biliare e il loro dosaggio non è influenzato dal grado di funzionalità renale.

TETRACICLINE
Le tetracicline agiscono a livello della subunità 30S del ribosoma batterico, impedendo il legame del tRNA al ribosoma e inibendo così la sintesi proteica. Sono antibiotici batteriostatici ad ampio spettro e agiscono contro patogeni Gram-positivi e Gram-negativi. L'aumento drammatico di ceppi resistenti a livello mondiale ne ha sensibilmente limitato l'uso.
Indicazioni: Le tetracicline sono impiegate quali farmaci di seconda scelta nelle prostatiti croniche batteriche, nelle uretriti da *Chlamydia trachomatis,* Ureaplasma *urealyticum* e Mycoplasma spp., nonché nella gonorrea semplice da ceppi sensibili di *Neisseria*.
Controindicazioni: Ipersensibilità alle tetracicline, grave insufficienza renale ed epatica.
La doxiciclina non aggrava un quadro di insufficienza renale preesistente.
Effetti collaterali:
-disturbi gastrointestinali (anoressia, nausea, vomito, diarrea e raramente colite pseudomembranosa, stomatite, glossite)
-sviluppo di moniliasi nell'area perianale
-sviluppo di infezioni causate da sviluppo di ceppi resistenti
-eruzioni cutanee eritematose
-fotosensibilità
-onicolisi
-colorazione della cute, dei denti e delle mucose (principalmente con minociclina)
-stasi epatica (di solito a dosi elevate)
-reazioni di ipersensibilità (orticaria, edema vascolare, febbre, artralgie, ecc.)
-aumento della pressione intracranica (solitamente in soggetti giovani)
-vertigine (principalmente con minociclina).

Interazioni:
1-Competono con l'azione battericida della penicillina
2-L'associazione con digossina ne aumenta l'attività
3-L'associazione con anticoagulanti ne aumenta l'attività
4-L'associazione con teofillina aumenta la frequenza degli effetti collaterali gastrointestinali
5-L'associazione con metossifururano aumenta il rischio di nefrotossicità
6-L'associazione con barbiturici, fenitoina e carbamazepina, ne riduce l'attività
7-L'associazione con antiossidanti contenenti alluminio, magnesio, calcio, sali di ferro, cimetidina ed alcuni alimenti (in particolare i latticini), ne diminuisce l'assorbimento
Avvertenze per la somministrazione: Somministrare con cautela in soggetti debilitati, a causa dell'azione antianabolica delle tetracicline. Prestare particolare attenzione durante una terapia a lungo termine, che aumenta il rischio di infezioni secondarie batteriche o fungine.
La tetraciclina e l'ossitetraciclina mostrano caratteristiche di assorbimento variabili in seguito a somministrazione orale, mentre la doxiciclina e la minociclina sono completamente assorbite e mostrano il vantaggio di possedere una lunga emivita plasmatica (doxiciclina: 10-20 ore), che ne consente la singola somministrazione giornaliera. Tutte le tetracicline, ad eccezione della doxiciclina, aggravano un quadro preesistente di insufficienza renale.
Dosaggio:
Doxiciclina: dose di carico di 200-400 mg/b.i.d. il primo giorno; 100-200 mg/die nelle somministrazioni successive.
Minociclina: dose singola di carico di 200 mg seguita da 100 mg ogni 12 ore
Ossitetraciclina: 250-500 mg ogni 6 ore
Tetraciclina: 500 mg ogni 6 o 12 ore
SULFAMIDICI
I sulfamidici (o sulfonamidici) sono farmaci sintetici ad azione batteriostatica, che agiscono come inibitori competitivi della diidropteroico sintetasi, enzima che catalizza la trasformazione dell'acido para-aminobenzoico (PABA) in acido tetraidrofolico (che nell'uomo è

interamente assunto con la dieta), metabolita intermedio nella sintesi delle basi puriniche. L'inibizione della biosintesi dell'acido folico porta all'inibizione della proliferazione batterica. A causa della loro azione batteriostatica, i sulfamidici sono più efficaci se somministrati nella fase acuta di un'infezione, cioè quando i patogeni sono in una fase di intensa proliferazione. Il meccanismo d'azione dei sulfamidici spiega anche il fatto che dal momento della loro somministrazione fino alla comparsa di un effetto terapeutico, è necessario un periodo di latenza definito. La necessità che trascorra un periodo definito prima della comparsa dell'effetto del farmaco è dovuta al fatto che i batteri possono sfruttare per un certo tempo le riserve intracellulari di acido folico. È evidente che per la manifestazione del loro effetto i sulfamidici devono essere presenti in elevate concentrazioni nei fluidi e nei tessuti corporei. Ecco perché è necessario iniziare il trattamento con alte dosi di carico, che assicurano concentrazioni sufficienti nel sangue e nei tessuti. I sulfamidici inibiscono la crescita di batteri Gram-positivi e Gram-negativi (con buona attività contro *Escherichia coli*, meno marcata nei confronti di *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus albus*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Klebsiella pneumoniae*). Sono anche attivi contro *Chlamydia trachomatis*. La loro combinazione con trimetoprim (un antagonista dell'acido folico) potenzia la loro attività antimicrobica.

Sulfametrolo + Trimethoprim

Indicazioni: Prostatite acuta e cronica da agenti patogeni sensibili.

Controindicazioni: Ipersensibilità ai principi attivi, insufficienza epatica e renale, deficit di glucosio 6-fosfato deidrogenasi, porpora ereditaria, discrasie ematologiche.

Effetti collaterali:

-disturbi gastrointestinali (nausea, vomito, diarrea, ecc.)

-reazioni di ipersensibilità (eruzione cutanea, eritema polimorfico, sindrome di Stevens-Johnson, sindrome di Lyell)

-disturbi ematologici (leucopenia, trombocitopenia, anemia emolitica e megaloblastica da trimetoprim)

-ittero

Sono state riportate gravi reazioni di ipersensibilità in pazienti con immunodeficienza acquisita.
Interazioni: Potenziano l'azione degli antidiabetici orali, della fenitoina, del metotrexate, della pirimetamina, della procainamide e dell'amantadina.
Avvertenze per la somministrazione: A causa del rischio di insorgenza di gravi reazioni, la somministrazione deve essere interrotta quando si verifichi un'eruzione cutanea o un disturbo ematologico. La somministrazione concomitante di tiazidici aumenta il rischio di trombocitopenia. Si consiglia il monitoraggio della funzionalità epatica e renale e adeguata idratazione.
Dosaggio:
Orale: 960 mg/b.i.d.; in caso di gravi infezioni: 1.44 g/b.i.d.
Se il trattamento necessita di terapia di mantenimento a lungo termine oltre i 14 giorni, 480 mg/b.i.d.
La dose deve essere ridotta della metà quando la clearance della creatinina è pari a 10-50 ml/min; la terapia è sconsigliata in presenza di clearance inferiore ai 10 ml/min.
In caso di dialisi, somministrare una dose supplementare al termine della procedura.

Sulfametossazolo + Trimetoprim
Indicazioni: Prostatite acuta e cronica da agenti patogeni sensibili.
Controindicazioni: Ipersensibilità al farmaco, anemia megaloblastica da carenza di acido folico.

Effetti collaterali:
-disturbi gastrointestinali: diarrea, nausea, vomito
-cefalea
Si possono verificare reazioni di fotosensibilità dopo un'esposizione prolungata alla luce artificiale o naturale di forte intensità.
Può insorgere (raramente) la sindrome di Stevens-Johnson.
Interazioni:
La somministrazione concomitante di warfarin può aumentare il tempo di protrombina.

La somministrazione concomitante di dapsone può aumentare i livelli sierici di entrambi i farmaci.
La somministrazione concomitante di diuretici aumenta la frequenza di insorgenza di porpora trombocitopenica negli anziani.
La somministrazione concomitante di fenitoina, zidovudina, acido para-aminobenzoico, metenamina e ciclosporina può aumentare i livelli sierici di questi farmaci.
La somministrazione concomitante di metotrexate può aumentarne l'effetto soppressivo sul midollo osseo.
La somministrazione concomitante di sulfaniluree può aumentarne l'effetto ipoglicemizzante.

Avvertenze per la somministrazione:

1-La co-somministrazione con warfarin richiede l'effettuazione di un test della coagulazione e di aggiustamento della dose. È necessaria l'interruzione del trattamento in presenza di reazioni allergiche (anafilassi o reazione generalizzata).
2-La somministrazione endovenosa prolungata o in dosi elevate può causare soppressione del midollo osseo che necessita di trattamento con leucovorin (acido folinico) al dosaggio di 5-15 mg/die.
3-Somministrare con cautela a pazienti con carenza di acido folico (p.es. anziani, alcolisti cronici, soggetti con sindrome da malassorbimento o sottoposti a terapia spasmolitica).
4-Somministrare con cautela a pazienti con insufficienza renale o epatica; è comunque consigliato il monitoraggio della funzionalità epatica e renale durante il trattamento.
5-Si raccomanda di aumentare l'assunzione di liquidi durante il trattamento per prevenire la formazione di urolitiasi.
6-Si può verificare emolisi in soggetti con deficit di glucosio 6-fosfato deidrogenasi.
7-I pazienti affetti da AIDS possono rispondere al trattamento (o tollerare il trattamento) in modo variabile.

Dosaggio:

Per via orale: 960 mg/b.i.d (800 mg sulfametossazolo + 160 mg trimetoprim); in infezioni gravi 1.44 g/b.i.d.

Se il trattamento necessita di terapia di mantenimento a lungo termine oltre i 14 giorni, si suggerisce il dosaggio di 480 mg/b.i.d.
La dose deve essere ridotta della metà quando la clearance della creatinina è pari a 10-50 ml/min; la terapia è sconsigliata in presenza di clearance inferiore ai 10 ml/min.
In caso di dialisi, somministrare una dose supplementare al termine della procedura.

CHINOLONI

I chinoloni sono farmaci battericidi di sintesi che agiscono inibendo l'attività della topoisomerasi IV e della DNA-girasi, enzimi coinvolti nei processi di duplicazione, trascrizione e riparazione del DNA.
I chinoloni di prima generazione (p. es. acido nalidixico) hanno caratteristiche farmacocinetiche non ottimali e presentano un'attività limitata solo a ceppi di *Escherichia coli* e *Klebsiella* spp*.,* e ad alcuni ceppi di *Proteus* spp*.* Inoltre, sono caratterizzati dalla rapida insorgenza di resistenza da parte dei patogeni con cui vengono a contatto. I chinoloni non fluorurati non sono attivi contro anaerobi, Stafilococchi resistenti alla meticillina e Streptococchi.
I chinoloni di generazioni successive (fluorochinoloni) sono stati ottenuti attraverso la fluorurazione dell'anello base dell'acido nalidixico e dall'aggiunta di un anello piperazinico, che conferisce attività contro i microrganismi Gram-positivi e potenzia lo spettro d'azione nei confronti dei bacilli Gram-negativi. Lo spettro antibatterico dei fluorochinoloni norfloxacina e ciprofloxacina comprende quindi i patogeni Gram-negativi, incluso *Pseudomonas aeruginosa,* e microrganismi aerobi Gram-positivi.
La resistenza ai fluorochinoloni è generalmente dovuta a mutazioni a carico dei geni codificanti la DNA-girasi e la topoisomerasi IV, enzimi bersaglio della loro azione antibatterica. Resistenza crociata è comune tra fluorochinoloni diversi ma non tra fluorochinoloni ed antibiotici appartenenti a diverse classi; pertanto i chinoloni possono essere efficaci anche in ceppi batterici resistenti agli aminoglicosidi, alle penicilline, alle cefalosporine e alle tetracicline.

I fluorochinoloni sono molecole zwitterioniche, relativamente liposolubili, che sono distribuite con buona efficienza alla prostata e alle secrezioni prostatiche.

Avvertenza: *in seguito alla segnalazione di eventi avversi gravi (dissecazione di aneurismi, eventi cardiaci, effetti psichiatrici, neuropatie periferiche, lesioni e alterazioni a livello tendineo, muscolare e osseo e del sistema nervoso centrale) diverse autorità nazionali e internazionali, quali la FDA (USA) e la EMA (UE) hanno emesso avvertenze e importanti limitazioni all'uso dei fluorochinoloni.*

Ciprofloxacina

Questo fluorochinolone agisce contro la maggior parte dei microrganismi Gram-negativi, tra cui *Pseudomonas* aeruginosa, e Gram-positivi, tra cui *Streptococcus spp.* e *Staphylococcus spp*. Non è attiva nei confronti degli anaerobi.

Indicazioni: trattamento di prima scelta delle prostatiti batteriche acuta (cat. I, NIH) e cronica (cat. II, NIH).

Controindicazioni:

-anamnesi di allergia ai (fluoro)chinoloni
-reazioni di ipersensibilità agli eccipienti
-carenza di glucosio 6-fosfato deidrogenasi
-epilessia
-anamnesi di tendinite o rottura pregressa dei tendini
-età inferiore ai 18 anni

Interazioni:

La ciprofloxacina è un inibitore degli enzimi metabolici appartenenti alla famiglia delle citocromo P450 monossigenasi (1A2, 2C19, 2C9 e 3A4). Può quindi contribuire all'aumento delle concentrazioni sieriche di farmaci metabolizzati da questi enzimi di fase I.

Gli antiacidi, i sali di ferro ed i sali di zinco riducono i livelli sierici di ciprofloxacina; devono pertanto essere somministrati a distanza di 2-4 ore dal'assunzione di fluorochinoloni. Il calcio e gli alimenti che lo contengono (p. es. latticini) riducono l'assorbimento dei fuorochinoloni.

Il probenecid aumenta i livelli sierici di ciprofloxacina.
La ciprofloxacina riduce gli effetti terapeutici della fenitoina.
La ciprofloxacina aumenta la tossicità della teofillina, della caffeina, della digossina, della ciclosporina, degli anticoagulanti, di alcuni vaccini, del probenecid, del sucralfato, del quinapril, della didanosina.
Effetti collaterali:
-gastralgie
-perdita di appetito
-diarrea
-nausea
-cefalea
-vertigini
Meno frequentemente si osservano:
-tendinite
-disturbi visivi
-ansia
-acufeni
-disturbi mentali
-fotosensibilità in caso di esposizione prolungata a luce forte
Avvertenze per la somministrazione:
La co-somministrazione di digossina richiede il monitoraggio dei livelli sierici di questo farmaco.
La co-somministrazione di anticoagulanti richiede il controllo periodico del tempo di protrombina.
Nel trattamento prolungato è raccomandato il controllo della funzionalità epatica, renale e del sistema emopoietico.
In caso di insufficienza renale la dose deve essere adattata in base alla clearance della creatinina.
Alcuni effetti collaterali (p. es. disturbi della visione) possono ridurre la capacità di guida.
Dosaggio:
Per via orale: 500 mg/b.i.d., 1000 mg/die (nelle formulazioni a rilascio prolungato).
Per via endovenosa: 200-400 mg/b.i.d.

Levofloxacina

È un derivato della piridina dell'acido carbossilico e ha un ampio spettro antimicrobico che include, oltre alle specie Gram-negative e Gram-positive suscettibili alla ciprofloxacina, patogeni quali *Neisseria gonorrhoeae, Chlamydia trachomatis* e alcuni anaerobi*.* E' meno attiva della ciprofloxacina nei confronti di *Pseudomonas aeruginosa,* ma più attiva verso *Enterococcus faecalis.* Non è attiva contro MRSA*.*

Indicazioni: l'efficiente distribuzione al tessuto prostatico ne ha fatto un farmaco di prima scelta nel trattamento delle prostatiti batteriche acute e croniche.

E' anche impiegata nel trattamento delle malattie sessualmente trasmesse da ceppi gonococcici multiresistenti sensibili ai nuovi chinoloni, e nel trattamento delle uretriti non gonococciche.

Controindicazioni:

Storia di ipersensibilità al farmaco.

Età inferiore ai 18 anni.

Tendinopatie pregresse.

Interazioni:

In somministrazione parallela con antiacidi, sali di ferro e zinco i livelli sierici della levofloxacina possono essere ridotti. Si consiglia l'assunzione a distanza di 2-4 ore.

La cimetidina interferisce con il metabolismo della levofloxacina riducendone i livelli sierici.

Il probenecid aumenta i livelli sierici della levofloxacina.

La levofloxacina riduce l'efficacia terapeutica dela fenitoina.

La levofloxacina aumenta l'effetto terapeutico degli anticoagulanti, dei farmaci antinfiammatori non steroidei, del sucralfato, del quinalapril.

La levofloxacina aumenta la tossicità della teofillina, della caffeina, della ciclosporina e della digossina.

Effetti collaterali:

Più comuni:

-nausea

-vertigine

-cefalea
-diarrea (associata o meno allo sviluppo di *Clostridium difficile*)
-costipazione
-insonnia (in circa il 3% dei soggetti)
Meno comuni:
-gastralgie
-perdita di appetito
-sonnolenza
-disturbi del sonno
-alterazioni della vista
-acufeni
-mialgie
-dolori ai tendini, rotture tendinee, tendiniti
-debolezza, astenia
alterazioni mentali, sbalzi d'umore
-ansia
-svenimenti
-ittero (generalizzato o solo a livello oculare)
-lividi, sanguinamento
-fotosensibilità
Gli effetti collaterali sopra indicati non sono dose-dipendenti, essendo stati constatati in misura simile a dosaggi diversi (750 mg/die, 500 mg/die, 250 mg/die).
Le cause più comuni di interruzione del trattamento con levofloxacina sono nausea (0,6%), vomito (0,4%), vertigini (0,3%) e cefalea.
Avvertenze per la somministrazione:
1-La somministrazione concomitante di digossina richiede il monitoraggio dei livelli sierici di questo farmaco.
2-La co-somministrazione di anticoagulanti richiede il controllo periodico del tempo di protrombina.
3-Nel trattamento a lungo termine è necessario valutare periodicamente la funzione epatica, renale ed ematopoietica.
4-In pazienti con insufficienza renale è necessario l'aggiustamento della dose in base alla clearance della creatinina.

5-La levofloxacina per via endovenosa deve essere somministrata lentamente (60-90 minuti) perché la somministrazione rapida può provocare ipotensione.
6-Si consiglia l'aumento dell'assunzione di liquidi durante il trattamento con levofloxacina perché, come altri fluorochinoloni, possono sopragiungere cristalluria e cilindruria.
7-In pazienti con problemi cardiaci è necessario tenere presente che la somministrazione di levofloxacina è associata al prolungamento dell'intervallo QT.
8-In pazienti con diabete si deve tenere presente che la levofloxacina è associata ad alterazioni dei livelli sierici del glucosio.
9-La somministrazione di levofloxacina è a volte associata ad epatotossicità. IL farmaco va somministrato con cautela, o la somministrazione va evitata, in soggetti con insufficienza epatica.
10-In pazienti con anamnesi di convulsioni epilettiche e deficit di glucosio 6-fosfato deidrogenasi la levofloxacina va somministrata con cautela e sotto diretto controllo medico.
11-Alcuni effetti collaterali (p. es. disturbi della visione) possono ridurre la capacità di guida.

Dosaggio:
Per via orale: 500 mg/die in unica somministrazione.

Ofloxacina

L'ofloxacina è un fluorochinolone attivo contro specie Gram-negative e Gram-positive suscettibili alla levofloxacina, oltre che a ceppi di *Mycobacterium tuberculosis* e ad alcuni altri micobatteri. E' attiva nei confronti di *Clamydia trachomatis* e *Mycoplasma hominis*.

Indicazioni:
trattamento delle prostatiti batteriche acute e croniche. Chemioprofilassi delle prostatiti croniche ricorrenti. Trattamento delle malattie sessualmente trasmesse da ceppi di gonococchi multiresistenti sensibili ai fluorochinoloni Trattamento delle uretriti non gonococciche.

Controindicazioni:
-anamnesi di allergia ai (fluoro)chinoloni

-reazioni di ipersensibilità agli eccipienti
-deficit di glucosio 6-fosfato deidrogenasi
-epilessia
-anamnesi di tendinite o rottura pregressa dei tendini
-età inferiore ai 18 anni

Effetti collaterali:
-nausea
-vomito
-dolore epigastrico
-gastrite
-diarrea
-febbre
-anoressia
-disturbi del gusto
-cefalee
-vertigini
-sonnolenza
-disturbi del sonno
-iperemia oculare
-eczema
-spasmo muscolare
-rabdomiolisi
-tendiniti

L'esposizione alla luce solare e alla luce ultravioletta può causare reazioni di fotosensibilità.

In soggetti con deficit di glucosio 6-fosfato deidrogenasi può sopraggiungere emolisi.

In pazienti anziani, in pazienti trattati con corticosteroidi o in pazienti sottoposti a trapianto è documentato un aumentato rischio di rottura dei tendini.

La somministrazione a lungo termine può causare colite pseudomembranosa da *Clostridium difficile*.

Raramente possono verificarsi reazioni di ipersensibilità con anafilassi o shock allergico e sindrome di Stevens-Johnson.

Interazioni:
La somministrazione concomitante di cimetidina ed antiacidi contenenti alluminio e magnesio, o di preparazioni di ferro e calcio riduce l'assorbimento di ofloxacina.
La co-somministrazione di probenecid determina un aumento delle concentrazioni sieriche di ofloxacina.
La somministrazione concomitante di farmaci antinfiammatori non steroidei può aumentare la probabilità di convulsioni in pazienti predisposti.
La co-somministrazione di ofloxacina con teofillina determina un aumento della concentrazione sierica di quest'ultima.
L'ofloxacina può aumentare l'effetto ipoglicemizzante degli antidiabetici orali.
L'ofloxacina può aumentare l'effetto del warfarin e dei suoi derivati.
Avvertenze per la somministrazione:
In caso di insufficienza renale è richiesta la riduzione del dosaggio.
Particolare cautela va esercitata in pazienti con anamnesi di convulsioni epilettiche e deficit di glucosio 6-fosfato deidrogenasi.
Alcuni effetti collaterali (p. es. disturbi dalla visione) possono ridurre la capacità di guida.
L'assunzione di cibo (latticini in particolare) ritarda l'assorbimento e abbassa la concentrazione plasmatica massima di ofloxacina.
Si raccomanda un aumento dell'assunzione di liquidi durante il trattamento per prevenire la formazione di urolitiasi e cristalluria.
I pazienti con disturbi del SNC devono essere monitorati perché l'ofloxacina può predisporre a convulsioni.
I pazienti con ipopotassiemia, ipocalcemia e disturbi del ritmo cardiaco devono essere monitorati perché l'ofloxacina provoca un aumento dell'intervallo QT.
Dosaggio:
Per via orale: 200 mg/b.i.d.
Per via endovenosa: 200 mg/b.i.d

<u>Prulifloxacina</u>

La prulifloxacina è un profarmaco, precursore dell'ulifloxacina. Viene rapidamente convertito nel metabolita attivo a livello epatico e raggiunge la massima concentrazione plasmatica 60 minuti dopo l'assunzione. Agisce contro cocchi aerobi Gram-positivi (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus avium*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium* [vancomicina resistenti]), batteri aerobi Gram-negativi (*Campylobacter jejuni*, *Citrobacter freundii*, *Citrobacter koserii*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Moraxella catarrhalis*, *Morganella morganii*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Proteus* mirabilis, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri, Pseudomonas aeruginosa, Salmonella* spp*., Shigella spp., Acinetobacter calcoaceticus, Serratia marcescens, Providencia stuartii)* ed anaerobi (*Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus* spp*.*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Bacteroides* spp*.*, *Clostridium difficile*).
Viene escreto invariato per via renale e la quantità escreta nelle urine è il 16,7% della dose totale somministrata.

Indicazioni:

trattamento delle prostatiti batteriche acute e croniche.

E' anche impiegata nel trattamento delle malattie sessualmente trasmesse da ceppi do gonococchi multiresistenti sensibili ai nuovi chinoloni, e nel trattamento delle uretriti non gonococciche.

Controindicazioni:

Ipersensibilità al farmaco o ai suoi eccipienti

Età inferiore ai 18 anni con sviluppo scheletrico incompleto.

Anamnesi di tendiniti o rotture tendinee.

Celiachia.

Effetti collaterali:

disturbi del sistema nervoso:

non comuni:

-cefalee

-vertigini

poco frequenti:

-alterazioni della percezione del gusto
-febbre
-disturbi del sonno
-sonnolenza
-confusione
-rari disturbi a carico dell'orecchio interno (coclea o labirinto), con compromissione dell'udito
-rare patologie oftalmiche, iperemia oculare
Patologie gastrointestinali:
comuni:
-dolore epigastrico
-nausea
non comuni:
-diarrea
-dolore epigastrico
-nausea
-gastrite
-vomito
rari:
-dolore addominale
-indigestione
-flatulenza
-algie del cavo orale
-glossite
-dilatazione gastrica
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo:
-spasmi muscolari
-rabdomiolisi
-tendiniti
Patologie dermatologiche e patologie del tessuto sottocutaneo:
non comuni:
-prurito
-eruzioni cutanee
rari:

-gonfiore del viso
-fototossicità
-orticaria
Effetti vascolari:
rari:
-vampate di calore
Alterazioni dei livelli di creatinina, con cambiamenti nei parametri di funzionalità epatica e con eosinofilia

Interazioni:

La co-somministrazione di prulifloxacina con cimetidina, antiacidi contenenti alluminio o magnesio o preparati contenenti ferro e calcio, riduce l'assorbimento del fluorochinolone.

L'escrezione urinaria di prolifloxacina è ridotta se questa viene somministrata con probenecid.

La somministrazione concomitante di fenbufen può aumentare il rischio di convulsioni.

La somministrazione concomitante di teofillina può causare una leggera riduzione della clearance di quest'ultima.

La prulifloxacina può aumentare l'attività degli anticoagulanti orali, quali il warfarin ed i suoi derivati.

Dati preclinici hanno dimostrato che la nicardipina può aumentare la fototossicità della prulifloxacina.

Avvertenze per la somministrazione:

La prulifloxacina deve essere somministrata 2 ore prima o almeno 4 ore dopo la somministrazione di cimetidina, di antiacidi contenenti alluminio o magnesio o di preparati contenenti ferro e calcio.

La prulifloxacina deve essere somministrata 2 ore prima o almeno 4 ore dopo l'assunzione di alcuni alimenti, ed in particolare di prodotti lattiero-caseari perché l'assunzione concomitante ha l'effetto di ridurre l'area sottesa dalla curva concentrazione-tempo (AUC). Inoltre, l'assunzione di cibo ritarda il raggiungimento del picco plasmatico e riduce lo stesso picco plasmatico del farmaco.

La prulifloxacina deve essere somministrata con cautela nei pazienti diabetici.

In caso di co-somministrazione con teofillina devono essere monitorati i livelli plasmatici di quest'ultima.
La co-somministrazione con anticoagulanti richiede un attento monitoraggio dei valori di protrombina e dei parametri della coagulazione.
Un'eccessiva esposizione al sole o alle radiazioni ultraviolette durante il trattamento sono da evitarsi nei pazienti trattati con prulifloxacina. In caso di reazioni di fototossicità, il trattamento deve essere sospeso.
Poiché non esistono studi specializzati al riguardo, non è possibile determinare il dosaggio in pazienti con funzionalità renale compromessa (pazienti con clearance della creatinina <60ml/min) ed in pazienti con funzionalità epatica compromessa. Per questo motivo, per questi pazienti il metodo più affidabile per ottimizzare il dosaggio è rappresentato dal monitoraggio dei livelli plasmatici del farmaco.
I pazienti con deficit latente o noto della glucosio 6-fosfato deidrogenasi hanno una predisposizione alle reazioni emolitiche quando trattati con un antibatterico appartenente alla classe dei fluorochinoloni; se ne consiglia la somministrazione sotto stretto controllo clinico.
In caso di rabdomiolisi (mialgia, debolezza, elevati valori di mioglobina plasmatica e CPK e rapido deterioramento della funzionalità renale), deve essere presa in seria considerazione l'interruzione del trattamento.
È necessario mantenere un adeguato equilibrio di liquidi nei pazienti trattati con prulifloxacina per evitare un'eccessiva concentrazione di cristalli nelle urine.
La prulifloxacina deve essere usata con cautela in pazienti con disturbi del sistema nervoso centrale.
In pazienti con ipopotassemia o ipocalcemia, o in pazienti che soffrono di aritmie, il trattamento con prulifloxacina deve essere attentamente monitorato; il monitoraggio dovrebbe includere la misurazione frequente dell'intervallo QT dell'elettrocardiogramma.
Nei pazienti anziani e nei pazienti sottoposti a terapia con corticosteroidi, il trattamento va interrotto qualora insorgano tendiniti, mialgia, dolore od infiammazione delle articolazioni.

Dosaggio:

600 mg/die, in unica somministrazione.

Norfloxacina

La norfloxacina e' un fluorochinolone di prima generazione, attivo nei confronti di uno spettro limitato di patogeni Gram-negativi (*Enterobacterales*).

Effetti collaterali:

-formazione di cristalli di urato, specialmente in pazienti con pH urinario alcalino (se stanno assumendo bicarbonato), in pazienti con infezione delle vie urinarie od in caso di aumento dell'escrezione urinaria di ioni Ca ++ e Mg ++.

-manifestazioni allergiche, eruzione cutanea,

-fotosensibilità o angioedema

-emolisi, in soggetti con deficit di glucosio 6-fosfato deidrogenasi

-irritazione del sito di inoculo in caso di somministrazione endovenosa rapida (<15 min).

-tossicità a carico del sistema nervoso centrale, causato dell'inibizione dei recettori del GABA; si manifesta con insonnia, tremore, mal di testa, vertigini, convulsioni (raramente) ed è aggravata dalla somministrazione concomitante di teofillina, farmaci antinfiammatori non steroidei e interleuchina-2.

-disturbi della vista, dell'udito e del gusto.

-disturbi mentali (depressione, confusione mentale, allucinazioni).

-disturbi gastrointestinali quali nausea, vomito e diarrea.

-tendiniti e rotture tendinee

Interazioni:

L'assunzione concomitante di derivati xantinici (principalmente della teofillina) può inibire il metabolismo della norfloxacina (non si verifica con ofloxacina). Un'interazione simile è stata segnalata con la caffeina.

Gli antiacidi contenenti Ca++ e Al++ (incluso il sucralfato) formano complessi insaturi di sali con tutti i fluorochinoloni, con conseguente riduzione marcata dei livelli di questi ultimi nel sangue. Anche i preparati contenenti Fe++ o Fe+++ o zinco neutralizzano i fluorochinoloni con lo stesso meccanismo.

La somministrazione di farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), quali ad es. Il fenbufene può provocare convulsioni causate della competizione con i recettori dell'acido γ-aminobutirrico (GABA).
L'associazione con antiaritmici o con farmaci che prolungano l'intervallo QT (sotalolo, amiodarone, disopiramide, ecc.) espone al rischio di aritmie.
L'associazione con anticoagulanti (warfarin) e glibenclamide può aumentarne l'attività.
La norfloxacina può interferire con l'attività della ciclosporina A, del cloramfenicolo, dell'eritromicina, della rifampicina e delle tetracicline.

Dosaggio:

Per via orale: 400 mg/b.i.d

COMPOSTI DI ORIGINE VEGETALE

Estratti di *Pygeum africanum*

Sono ricavati dalla corteccia dell'albero omonimo (della famiglia delle *Rosaceae*), comune in tutto il continente africano. Contiene una miscela di fitosteroli (lipidi sterolici) come β-sitosterolo, altri estrogeni vegetali, triterpeni pentaciclici (acidi ursolico ed oleico) ed acidi ferulici. Hanno un'azione anti-infiammatoria, il cui meccanismo esatto è sconosciuto.

Indicazioni:

come terapia aggiuntiva nella prostatite batterica cronica.
come monoterapia o terapia aggiuntiva nella prostatite cronica non batterica/sindrome del dolore pelvico cronico (CP/CPPS).

Controindicazioni: è sconsigliato l'impiego come monoterapia nella CP/CPPS in pazienti con sintomi gravi.

Effetti collaterali:

questi preparati sembrano essere privi di effetti collaterali significativi; tuttavia sono stati segnalati occasionalmente:

-diarrea
-costipazione
-vertigini
-dolore epigastrico
-disturbi visivi

Sicurezza: in studi sperimentali su modelli animali, dosaggi superiori alla dose terapeutica utilizzata nell'uomo, somministrati per un periodo di sei mesi, non hanno causato effetti collaterali od alterazioni dei parametri del sangue, biochimici o anatomo/patologici. Dosi molto superiori a quelle impiegate in terapia (50x) non hanno avuto effetti sulla fertilità nei ratti e nei conigli maschi. Studi di mutagenesi in vivo e in vitro non hanno mostrato effetti apparenti sul DNA.
Interazioni: Non sono menzionate interazioni farmacologiche nei foglietti illustrativi di questi preparati.
Dosaggio: benché preparazioni diverse comportino dosaggi diversi, molti estratti di *Pygeum africanum* sono somministrati alla dose di 50 mg due volte al giorno. Tuttavia, la dose di 100 mg una volta al giorno si è dimostrata altrettanto efficace e sicura. Sembra che il farmaco mostri efficacia a lungo termine.

Estratti di *Serenoa repens*

I principi attivi contenuti nell'estratto di *Serenoa repens* comprendono una miscela di fitosteroli (lipidi sterolici), quali ad esempio il β-sitosterolo, ed acidi grassi. Il meccanismo d'azione specifico di questi composti è sconosciuto; il trattamento induce effetti antiandrogenici, antinfiammatori ed antiproliferativi (attraverso l'inibizione dei fattori di crescita).
Indicazioni:
-trattamento complementare della prostatite cronica batterica, in associazione agli antibatterici;
-come monoterapia o terapia aggiuntiva nella prostatite cronica non batterica/sindrome del dolore pelvico cronico.
Effetti collaterali: la maggior parte degli studi clinici non ha riscontrato effetti collaterali significativi. Durante il trattamento possono verificarsi:
-nausea
-diarrea
-vertigini
-cefalea

Effetti collaterali più rari sono:
-cambiamenti dell'umore
-alterazioni della libido
-vomito
-dolore addominale
-stanchezza
-ittero
-reazioni allergiche

Precauzioni: somministrare con cautela in soggetti che presentano allergie, diabete, epatopatie. Interrompere il trattamento 2 settimane prima di interventi chirurgici.

Interazioni: può alterare l'azione dei farmaci ormonali (p. es. estrogeni, testosterone) e farmaci che modificano l'aggregazione piastrinica e la coagulazione (aspirina, warfarin, eparina, antiaggreganti piastrinici inibitori del recettore ADP: clopidogrel, ticagrelor, prasugrel).

Dosaggio: può variare in base alla specifica preparazione. In generale la dose è di 160 o 320 mg, una o due volte al giorno.

Estratto di polline - Cernilton

Ha un'azione antinfiammatoria a lungo termine.

Interazioni: Non sono menzionate.

Controindicazioni: comprovata ipersensibilità al farmaco.

Effetti collaterali: raramente possono presentarsi disturbi gastrici e reazioni cutanee (allergie, anafilassi).

Dosaggio:

Varia a seconda di ogni specifico preparato

RILASSANTI MUSCOLARI

I miorilassanti possono essere somministrati per alleviare il disagio associato alla contrazione tonica delle fibre muscolari della regione pelvica. Le vie di

somministrazione variano in base al tipo di azione desiderata: locale (supposte) o sistemica (preparazioni orali).

Metocarbamolo

Riduce la trasmissione degli impulsi nervosi dal midollo spinale ai muscoli scheletrici.

Interazioni: Aumenta la tossicità dei farmaci che deprimono il sistema nervoso centrale.

Controindicazioni:

-comprovata ipersensibilità al farmaco

-insufficienza renale, nefropatie

Effetti collaterali:

-cefalea

-nausea

-sonnolenza

-disturbi della visione

-atassia

-rash cutaneo

-difficoltà nella minzione

-bradi- o tachicardia

-ipersensibilità (allergie, anafilassi)

Dosaggio:

Per via orale: 1.5 g x 4/die (6 g/die in totale) per 2-3 giorni e quindi 1 g x 4/die (4 g/die in totale).

Ciclobenzaprina

Riduce l'attività motoria agendo sui i motoneuroni alfa e gamma.

Interazioni:

La co-somministrazione con inibitori delle MAO e antidepressivi triciclici può aumentarne la tossicità.

L'azione della ciclobenzaprina può essere potenziata in caso di co-somministrazione di anticolinergici.

Gli effetti dell'alcool, dei sedativi del SNC e dei barbiturici possono aumentare durante la terapia di associazione con la ciclobenzaprina.

Controindicazioni:
-ipersensibilità
-assunzione di inibitori delle MAO nei 14 giorni precedenti
Effetti collaterali:
-cefalea
-sonnolenza o agitazione, fino al delirio
-disfagia
-ipersensibilità (allergie, anafilassi)
Avvertenze per la somministrazione:
somministrare con cautela in pazienti con glaucoma ad angolo chiuso
somministrare con cautela in pazienti con difficoltà a urinare
Dosaggio: 20-30 mg b.i.d.

Anticolinergici

Esercitano un'azione anticolinergica bloccando il legame dell'acetilcolina con i recettori muscarinici, esercitando così un'azione miotropica (competitiva con il calcio) il cui esatto meccanismo non è chiarito. Si pensa che questi farmaci *inibiscano* l'idrolisi dei fosfolipidi da parte delle fosfolipasi, responsabili della produzione di inositolo 1, 4, 5-trifosfato e del rilascio di riserve di ioni di calcio intracellulari. Questo causa l'inattivazione dei canali di potassio, il che porta alla persistenza della contrazione muscolare. I vari farmaci di questo tipo si differenziano per il diverso grado di attività miotropica.

Ossibutinina cloridrato

È un antagonista non selettivo dei recettori muscarinici.
Indicazioni: trattamento della vescica iperattiva concomitante alla - (o come sequela della) prostatite cronica.
Controindicazioni:
-comprovata ipersensibilità al farmaco
-ritenzione urinaria
-ostruzione del tratto urinario
-disturbi cardiovascolari dovuti a sanguinamento acuto

-disfunzione gastrica
-aumento della pressione intraoculare, glaucoma
In caso di ostruzione intestinale parziale o completa:
-ileo paralitico
-atonia intestinale
-megacolon
-colite grave
-miastenia grave
Effetti collaterali:
-tachicardia, palpitazioni
-vasodilatazione
-diminuzione della sudorazione
-eruzione cutanea
-costipazione
-ridotta motilità intestinale
-secchezza delle fauci
-nausea
-difficoltà a urinare, ritenzione urinaria
-cadute
-letargia
-vertigini
-allucinazioni
-insonnia
-ansia
-ambliopia
-secchezza oculare
-riduzione della risposta muscolare radiale
-midriasi
Avvertenze per la somministrazione:
Somministrare con cautela agli anziani e ai pazienti con patologie del sistema nervoso autonomo, fegato o reni
Può peggiorare segni e sintomi di:
-ipertiroidismo
-malattia coronarica

-insufficienza cardiaca congestizia
-ipertrofia prostatica
-aritmie, tachicardia
-ipertensione
Nei pazienti con colite ulcerosa, la motilità intestinale può essere inibita o soppressa e possono verificarsi ileo paralitico e megacolon tossico.
Non somministrare durante la stagione calda a causa dell'inibizione della sudorazione.
La diarrea può essere il primo sintomo di ostruzione intestinale incompleta, specialmente in pazienti con ileostomia o colostomia.
Può causare letargia o visione offuscata, di cui i pazienti che esercitano attività che richiedono chiarezza mentale (funzionamento di macchinari, guida) devono essere consapevoli.
Dosaggio:
Negli adulti, 1 compressa da 5 mg 2 o 3 volte al giorno.

Tolterodina
È un antagonista dei recettori muscarinici con azione selettiva nei confronti del sottotipo M3. Questo favorisce l'azione preferenziale a livello della vescica rispetto ad effetti non desiderati sul SNC, sulle ghiandole salivari e su altri distretti che esprimono recettori muscarinici non-M3. Inoltre, mostra un'attività minima su altri potenziali bersagli (p. es.: canali del calcio).
Indicazioni: trattamento della vescica iperattiva concomitante alla- (o come sequela della) prostatite cronica.
Controindicazioni:
-comprovata ipersensibilità al farmaco
-ritenzione urinaria
-disfunzione gastrica
-glaucoma ad angolo chiuso non controllato
Effetti collaterali: comuni ai farmaci anticolinergici (vedi sopra).
Precauzioni: evitare la co-somministrazione con macrolidi o antifungini: se tale associazione si rende necessaria, la dose non deve superare 1 mg due volte al giorno. Questa precauzione vale anche per i pazienti con funzionalità epatica significativamente ridotta.

Dosaggio:
Per via orale: 2 mg due volte al giorno; la dose può essere ridotta della metà quando il farmaco non è ben tollerato.

INIBITORI DEI RECETTORI ALFA-ADRENERGICI (ALFA-LITICI, ALFA-BLOCCANTI)

Questi farmaci rilassano le fibre muscolari lisce a livello dell'uretra ed aumentano il flusso urinario, alleviando i sintomi ostruttivi. I principali effetti collaterali di questi farmaci sono ipotensione, sonnolenza e vertigini. Poiché gli alfa-bloccanti sono sostanzialmente farmaci antiipertensivi, è richiesta particolare attenzione nei pazienti ipertesi sottoposti ad altro trattamento.

Alfuzosina

Indicazioni: terapia complementare/aggiuntiva in pazienti con sintomi ostruttivi causati dalla prostatite cronica, specialmente in presenza di ipertrofia prostatica benigna.
Controindicazioni: ipersensibilità agli alfa-bloccanti. Imminente intervento per cataratta.
Effetti collaterali:
-ipotensione ortostatica
-sonnolenza
-debolezza
-vertigini
-cefalea
-nausea
-palpitazioni
-aumento della frequenza minzionale
Interazioni:
Aumento dell'effetto ipotensivo se somministrata in associazione con alcool, anestetici, altri farmaci antiipertensivi (ACE inibitori, beta-bloccanti), antipsicotici, dopaminergici (levodopa) e miorilassanti.
La somministrazione concomitante di antiacidi ne riduce l'assorbimento.

Avvertenze per la somministrazione: è possibile insorgenza di ipotensione ortostatica dopo la prima dose, specialmente se alfuzosina è somministrata in concomitanza con diuretici o negli anziani (si raccomanda di somministrare la prima dose poco prima di coricarsi). E' opportuno modificare il dosaggio in caso di compromissione della di funzionalità renale.
Dosaggio: 10 mg (formulazione a lento rilascio) una volta al giorno.

Tamsulosina

Indicazioni: terapia complementare/aggiuntiva in pazienti con sintomi ostruttivi causati dalla prostatite cronica, specialmente in presenza di ipertrofia prostatica benigna.
Controindicazioni: ipersensibilità agli alfa-bloccanti. Imminente intervento per cataratta.
Effetti collaterali:
-ipotensione ortostatica
-sonnolenza
-debolezza
-vertigini
-cefalea
-nausea
-palpitazioni
-aumento della frequenza minzionale
-alterazioni dell'eiaculazione (eiaculazione retrogada)
Interazioni:
Aumento dell'effetto ipotensivo se somministrata in associazione con alcool, anestetici, altri farmaci antiipertensivi (ACE inibitori, beta-bloccanti), antipsicotici, dopaminergici (levodopa) e miorilassanti.
La somministrazione concomitante di antiacidi ne riduce l'assorbimento.
Avvertenze per la somministrazione: possibile insorgenza di ipotensione ortostatica dopo la prima dose, specialmente se tamsulosina è somministrata in concomitanza con diuretici o negli anziani (si raccomanda di somministrare la prima dose poco prima di coricarsi). L'aggiustamento del dosaggio è opportuno in caso di compromissione della di funzionalità renale.
Dosaggio: 0.4 mg al giorno.

Silodosina

Alfa-bloccante selettivo per i recettori Alfa1a adrenergici, localizzati a livello prostatico e vescicale.

Indicazioni: terapia complementare/aggiuntiva in pazienti con sintomi ostruttivi causati dalla prostatite cronica, specialmente in presenza di ipertrofia prostatica benigna.

Controindicazioni: ipersensibilità agli alfa-bloccanti. Imminente intervento per cataratta.

Effetti collaterali:

-ipotensione ortostatica
-sonnolenza
-cefalea
-nausea
-aumento della frequenza minzionale
-alterazioni dell'eiaculazione (eiaculazione retrogada)

Interazioni:

Aumento dell'effetto ipotensivo se somministrata in associazione con altri farmaci antiipertensivi (ACE inibitori, beta-bloccanti). Aumento delle concentrazioni plasmatiche se somministrata in associazione ad inibitori del citocromo P3A4.

Dosaggio: 8 mg al giorno.

FARMACI ANTINFIAMMATORI NON STEROIDEI (FANS)

I FANS (ibuprofene, ketoprofene, naprossene, diclofenac, ecc.) inibiscono l'azione delle cicloossigenasi con conseguente riduzione della sintesi delle prostaglandine. Questo effetto inibisce la manifestazione degli effetti tipici dell'infiammazione, tra cui edema, gonfiore, alterazioni tissutali. Hanno proprietà analgesiche e antipiretiche.

Indicazioni: terapia complementare/aggiuntiva nella prostatite cronica in pazienti con dolore da lieve a moderato. Terapia aggiuntiva nelle prostatiti acute con dolore e rialzo febbrile.

Controindicazioni:

-ipersensibilità documentata
-ulcera peptica
-recente sanguinamento gastrointestinale
-insufficienza renale
-alto rischio di sanguinamento

Effetti collaterali:
-gastralgie, gastrite, riflusso gastroesofageo
-vertigini
-sonnolenza
-acufene o deficit dell'udito
-fotosensibilità

Interazioni:
La co-somministrazione con anticoagulanti o inibitori dell'aggregazione piastrinica può aumentare il rischio di sanguinamento grave.
La co-somministrazione con probenecid può ridurre l'escrezione dei FANS, aumentandone la concentrazione e gli effetti avversi.
I FANS possono ridurre l'effetto di farmaci antiipertensivi come idrazlazina, captopril e β-bloccanti.
I FANS possono anche ridurre l'effetto diuretico di furosemide e diuretici tiazidici.
La co-somministrazione con metotrexate e fenitoina può aumentare il rischio di tossicità del primo ed aumentare i livelli di quest'ultima, specialmente in associazione con litio, ciclosporina o digossina.

Avvertenze per la somministrazione:
Somministrare con cautela e sotto stretto controllo in presenza di insufficienza cardiaca congestizia, ipertensione e compromissione della funzionalità renale ed epatica.
Somministrare con cautela in pazienti sottoposti a terapia anticoagulante o antiaggregante piastrinica.
L'alcol può aumentare il rischio di sanguinamento gastrointestinale.
È necessario un attento monitoraggio del tempo di protrombina (PT) e della pressione sanguigna e sospendere il trattamento in caso di alterazioni di questi due parametri.

Se si osserva sanguinamento del tratto gastrointestinale il trattamento deve essere sospeso.

Dosaggio: il dosaggio varia a seconda del principio attivo somministrato

8. Bibliografia

[1] Drach GW, Fair WR, Meares EM, Stamey TM. Classification of benign diseases associated with prostatic pain.
J Urol. 1978;120:266.

[2] Krieger JN, Nyberg L Jr, Nickel JC. NIH consensus definition and classification of prostatitis.
JAMA. 1999;282:236-237.

[3] Stamatiou K, Samara E, Lacroix RN, et al. One, No One and One Hundred Thousand: Patterns of chronic prostatic inflammation and infection.
***Exp Ther Med*.** 2021;22(3):966.

[4] Litwin MS. A review of the development and validation of the National Institutes of Health Chronic Prostatitis Symptom Index.
Urology 2002;60(6 Suppl):14-8; discussion 18-9.

[5] Mehik A, Hellstrom P, Lukkarinen O, et al. Epidemiology of prostatitis in Finnish men: a population-based cross-sectional study.
***BJU Int*.** 2000;86:443-448.

[6] Collins MM, Meigs JB, Barry MJ, et al. Prevalence and correlates of prostatitis in the health professional's follow-up study cohort.
***J Urol*.** 2002;167:1363-1366.

[7] Nickel JC, Downey J, Hunter D, Clark J. Prevalence of prostatitis-like symptoms in a population-based study employing the NIH-chronic prostatitis symptom index (NIH-CPSI).
***J Urol*.** 2001;165:842-845.

[8] Nickel JC, Teichman JM, Gregoire M, et al. (the Canadian PIE study group). Prevalence, characterization, diagnosis and treatment of prostatitis, interstitial cystitis and epididymitis in outpatient urological practice.
Urology 2005;66:935-940.

[9] Cheah PY, Liong ML, Yuen KH, et al. Chronic prostatitis: symptom survey with follow-up clinical evaluation.
Urology 2003;61:60-64.

[10] Nickel JC, Elhilali M, Vallancien G. (ALF-ONE Study Group). Benign prostatic hyperplasia (BPH) and prostatitis: prevalence of painful ejaculation in men with clinical BPH.
***BJU Int*.** 2005;95:571-574.
[11] Krieger JN, Jacobs RR, Ross SO. Does the chronic prostatitis/pelvic pain syndrome differ from non-bacterial prostatitis & prostatodynia?
J Urol. 2000;164(5):1554-8.
[12] Schaeffer AJ, Knauss JS, Landis JR, et al. Leukocyte and bacterial counts do not correlate with severity of symptoms in men with chronic prostatitis: the National Institutes of Health chronic prostatitis cohort study.
J Urol. 2002;168:1048-1053
[13] Nickel JC, Alexander RB, Schaeffer AJ, et al. Leukocytes & bacteria in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome compared to asymptomatic controls.
***J Urol*.** 2003;170:818-822.
[14] Strockij AV, Gavrusev AA, Rubanik LV, Poleshchuk NN. Is a non- bacterial prostatitis non-bacterial?.
Urologiia 2015;4:102-6.
[15] Wu C, Zhang Z, Lu Z, et al. Prevalence of and risk factors for asymptomatic inflammatory (NIH-IV) prostatitis in Chinese men.
PLoS One 2013;8(8):e71298.
[16] Meares EM, Stamey TA. Bacteriologic localization patterns in bacterial prostatitis and urethritis.
***Invest Urol*.** 1968;5(5):492-518.
[17] Ireton RC, Berger RE. Prostatitis and epididymitis.
***Urol Clin North Am*.** 1984;11(1):83-94.
[18] Millán-Rodríguez F, Palou J, Bujons-Tur A, et al. Acute bacterial prostatitis: two different sub-categories according to a previous manipulation of the lower urinary tract.
***World J Urol*.** 2006;24(1):45-50.

[19] Steele-Mortimer O, Subtil A. Host-microbe interactions: bacteria. War and peace: the fragile equilibrium between bacteria and host.
Curr Opin Microbiol. 2014;17:5-7.

[20] Dao S, Oumar AA, Dembele JP, et al. Clinical and bacteriological profiles of the urinary infections associated the VIH/AIDS in hospital area of Bamako, Mali.
Mali Med. 2007;22(1):10-3.

[21] Fish DN, Danziger LH. Neglected pathogens: bacterial infections in persons with human immunodeficiency virus infection. A review of the literature.
Pharmacotherapy 1993;13(5):415-39.

[22] Soto SM, Smithson A, Martinez JA, et al. Biofilm formation in uropathogenic Escherichia coli strains: relationship with prostatitis, urovirulence factors and antimicrobial resistance.
J Urol. 2007;177(1):365-8.

[23] Terlizzi ME, Gribaudo G, Maffei ME. UroPathogenic Escherichia coli (UPEC) Infections: Virulence Factors, Bladder Responses, Antibiotic, and Non-antibiotic Antimicrobial Strategies.
Front Microbiol. 2017;8:1566-23.

[24] Bahrani-Mougeot FK, Buckles EL, Lockatell CV, et al. Type 1 fimbriae and extracellular polysaccharides are preeminent uropathogenic Escherichia coli virulence determinants in the murine urinary tract.
Mol Microbiol. 2002;45(4):1079-93.

[25] Mandal P, Kapil A, Goswami K, et al. Uropathogenic Escherichia coli causing urinary tract infections.
Indian J Med Res. 2001;114:207-11.

[26] Naber KG, Weidner W. Prostatitits, epididymitis and orchitis. In: Armstrong D, Cohen J, eds. ***Infectious diseases***; Mosby, London; 1999: chapter 58

[27] Stamatiou K, Karageorgopoulos DE. A prospective observational study of chronic prostatitis with emphasis on epidemiological and microbiological features.
Urologia 2013;80(3):225-32.

[28] Nemark AI, Iurova VA, Nemark BA, Aliev RT. Characteristic of gram-positive microorganisms isolated during chronic bacterial prostatitis.
***Zh. Mikrobiol. Epidemiol. Immunobiol*.** 2010;5:73-77.

[29] Wan CD, Zhou JB, Song YP, et al. Pathogens of prostatitis and their drug resistance: an epidemiological survey
Zhonghua Nan Ke Xue 2013;19(10):912-7.

[30] Trinchieri A, Abdelrahman KM, Bhatti KH, et al. Spectrum of Causative Pathogens and Resistance Rates to Antibacterial Agents in Bacterial Prostatitis.
Diagnostics (Basel) 2021;11(8):1333.

[31] Nagy E, Szöke I, Török L, Pajor L. The role of anaerobic bacteria in prostatitis.
Adv Exp Med Biol. 2000;485:289-99.

[32] Magri V, Restelli A, Marras E, Perletti G. A severely symptomatic case of anaerobic chronic bacterial prostatitis successfully resolved with moxifloxacin therapy.
Anaerobe 2010;16(3):206-9

[33] Kim TH, Kim HR, Myung SC. Detection of nanobacteria in patients with chronic prostatitis and vaginitis by reverse transcriptase polymerase chain reaction.
Korean J Urol. 2011;52(3):194-9.

[34] Xiao J, Ren L, Lv H, et al. Atypical microorganisms in expressed prostatic secretion from patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: microbiological results from a case-control study.
Urol Int. 2013;91(4):410-6.

[35] Cao W, Liu L, Tong MH. Infectious distribution and resistant of Neisseria gonorrhoeae, Mycoplasma, and Chlamydia trachomatis in the chronic prostatitis.
Hunan Yi Ke Da Xue Xue Bao 2003;28(2):177-9.

[36] Lushnikova EL, Nepomnyashchikh LM, Abdullaev NA, et al. Role of sexually-transmitted infections in the structural and functional reorganization of the prostate.
***Bull Exp Biol Med*.** 2012;153(2):283-8.

[37] Mändar R, Raukas E, Türk S, et al. Mycoplasmas in semen of chronic prostatitis patients.
Scand J Urol Nephrol. 2005;39(6):479-82.

[38] Marconi M, Pilatz A, Wagenlehner F, et al. Impact of infection on the secretory capacity of the male accessory glands.
Int Braz J Urol. 2009;35(3):299-308.

[39] Zeighami H, Peerayeh SN, Yazdi RS, Sorouri R. Prevalence of Ureaplasma urealyticum and Ureaplasma parvum in semen of infertile and healthy men.
***Int J STD AIDS*.** 2009;20(6):387-90.

[40] Ouzounova-Raykova V, Ouzounova I, Mitov IG. May Chlamydia trachomatis be an aetiological agent of chronic prostatic infection?
Andrologia 2010;42(3):176-81

[41] Skerk V, Markovinovic L, Zekan S, et al. The significance of Chlamydia trachomatis in urethritis and prostatitis -differences in therapeutic approach- Croatian experience.
J Chemother. 2009;21(1):63-7.

[42] Ouzounova-Raykova V, Ouzounova I, Mitov I. Chlamydia trachomatis infection as a problem among male partners of infertile couples.
Andrologia 2009;41(1):14-9.

[43] Mazzoli S, Cai T, Addonisio P, Bechi A, et al. Chlamydia trachomatis infection is related to poor semen quality in young prostatitis patients.
***Eur Urol*.** 2010;57(4):708-14.

[44] Santillo VM, Lowe FC. The management of chronic prostatitis in men with HIV.
***Curr Urol Rep*.** 2006;7(4):313-9.

[45] Goodarzi D, Cyrus A, Baghinia MR, et al. The efficacy of zinc for treatment of chronic prostatitis.
Acta Med Indones. 2013;45(4):259-64.
[46] Bostanci Y, Kazzazi A, Momtahen S, et al. Correlation between benign prostatic hyperplasia and inflammation.
Curr Opin Urol. 2013;23(1):5-10.
[47] Mareta W, Sandstead HH. Zinc requirements and the risks and benefits of zinc supplementation.
J Trace Elements Med & Biol. 2006;20:3–18.
[48] Haase H, Overbeck S, Rink L. Zinc supplementation for the treatment or prevention of disease: Current status and future perspectives.
Experiment Gerontol. 2008;43:394–408.
[49] Kim HJ, Park JW, Cho YS, et al. Pathogenic role of HIF-1α in prostate hyperplasia in the presence of chronic inflammation.
Biochim Biophys Acta. 2013;1832:183–94.
[50] Kullisaar T, Turk S, Punab M, et al. Oxidative stress cause or consequence of male genital tract disorders?
Prostate 2012;72:977-83.
[51] Zlotta AR, Egawa S, Pushkar D, et al. Prevalence of inflammation and benign prostatic hyperplasia on autopsy in Asian and Caucasian men.
Eur Urol. 2014;66(4):619-22.
[52] Wang GC, Zheng JH, Yang B, et al. Impacts of histological prostatitis on sexual function and lower urinary tract symptoms in patients with benign prostatic hyperplasia.
Urology 2013;82(5):1094-7.
[53] Robert G, Descazeaud A, Nicolaïew N, Inflammation in benign prostatic hyperplasia: a 282 patients' immunohistochemical analysis.
Prostate 2009;69(16):1774-80.
[54] Konoplia AI, Teodorovich OV, Shatokhin MN, et al. Chronic prostatitis, BPH and immunity: the disorders and correction.
Urologiia 2013;(4):99-103.

[55] Nickel JC, Moon T. Chronic bacterial prostatitis: an evolving clinical enigma.
Urology 2005;66:2–8.
[56] Wagenlehner FM, Pilatz A, Bschleipfer T, et al. Bacterial prostatitis.
World J Urol**.** 2013;31(4):711-6.
[57] Lupo F, Ingersoll MA. Is bacterial prostatitis an urinary tract infection?.
Nat Rev Urol**.** 2019;16(4):203-204
[58] Cai T, Mazzoli S, Bartoletti R, et al. Chronic prostatitis due to Chlamydia infection: a challenge for the urologist.
Andrologia 2011;43(1):84.
[59] Kalinina SN, Tiktinskii OL. Treatment of chronic prostatitis caused by chlamydial and ureaplasmic infection and complicated with male infertility.
Urologiia 2010;(3):52-7.
[60] Nickel JC, Olson ME, Barabas A. et al. Pathogenesis of chronic bacterial prostatitis in an animal model.
Br J Urol. 1990;66:47–54.
[61] Nickel JC, Costerton JW. Bacterial localization in antibiotic-refractory chronic bacterial prostatitis.
Prostate 1993;23:107–14.
[62] Seno Y, Kariyama R, Mitsuhata R. et al. Clinical implications of biofilm formation by Enterococcus faecalis in the urinary tract.
Acta Med Okayama 2005;59:79–87.
[63] Delcaru C, Alexandru I, Podgoreanu P, et al. Microbial Biofilms in Urinary Tract Infections and Prostatitis: Etiology, Pathogenicity, and Combating strategies.
Pathogens 2016;5(4).pii: E65.
[64] Schneider H, Ludwig M, Hossain HM, et al. The 2001 Giessen Cohort Study on patients with prostatitis syndrome -an evaluation of inflammatory status and search for microorganisms 10 years after a first analysis.
Andrologia 2003;35(5):258-62.

[65] Donlan RM, Costerton JW. Biofilms: survival mechanisms of clinically relevant microorganisms.
Clin Microbiol Rev. 2002;15:167–93.
[66] Eykyn S, Boltitude MJ, Mayo ME, Loyd-Davides RW. Prostatic calculi as a source of recurrent bacteriuria in the male.
***Br J Urol*.** 1974;46:527-536.
[67] Meares EM. Infection stones of prostate gland.
Urology 1974;4:560-566
[68] Stamatiou K, Magri V, Perletti G, et al. Prostatic calcifications are associated with a more severe symptom burden in men with type II chronic bacterial prostatitis.
Arch Ital Urol Androl. 2019;91(2).
[69] Hassler O. Calcifications in the prostate gland and adjacent tissues. A combined biophysical and histological study
Pathol Microbiol. 1968;31:97-107
[70] Cai T, Tessarolo F, Caola I, et al. Prostate calcifications: A case series supporting the microbial biofilm theory.
Investig Clin Urol. 2018;59(3):187-193.
[71] Mazzoli S. Biofilms in chronic bacterial prostatitis (NIH-II) and in prostatic calcifications.
FEMS Immunol Med Microbiol. 2010;59(3):337-44.
[72] Dessombz A, Méria P, Bazin D, Daudon M. Prostatic stones: evidence of a specific chemistry related to infection and presence of bacterial imprints.
PLoS One 2012;7(12):e51691.
[73] Nickel JC, Ruseska I, Wright JB. et al. Tobramycin resistance of Pseudomonas aeruginosa cells growing as a biofilm on urinary catheter material.
Antimicrob Agents Chemother. 1985;27:619–624.
[74] Sauer K, Camper AK, Ehrlich GD. et al. Pseudomonas aeruginosa displays multiple phenotypes during development as a biofilm.
***J Bacteriol*.** 2002;184:1140-54.

[75] Anwar H, Strap JL, Chen K. et al. Dynamic interactions of biofilms of mucoid Pseudomonas aeruginosa with tobramycin and piperacillin. ***Antimicrob Agents Chemother***. 1992;36:1208-1214.

[76] Clark L. Antibiotic resistance: a growing and multifaceted problem. ***Br J Nurs***. 2000;9(4):225-30.

[77] Wright GD. The origins of antibiotic resistance. *Handb Exp Pharmacol.* 2012;(211):13-30.

[78] Schulz zurWiesch P, Engelstädter J, Bonhoeffer S. Compensation of Fitness Costs and Reversibility of Antibiotic Resistance Mutations. ***Antimicrob Agents Chemother***. 2010;54(5) 2085-2095

[79] Liu W, Li SW, Zheng XM. et al. Intraprostatic urinary reflux associated prostatitis caused by partial urethral obstruction in the rat model. ***Zhonghua Nan Ke Xue*** 2008;14(1):11-4.

[80] Fox M. The natural history and significance of stone formation in the prostate gland. ***J Urol.*** 1963;89:716-727

[81] Rodrigues DF, Elimelech M. Role of type-1 fimbriae and mannose in the development of Escherichia coli K12 biofilm: from initial cell adhesion to biofilm formation. ***Biofouling*** 2009;25(5):401-11.

[82] Chen HJ, Yang NG, Zhang JJ, et al. Relationship between chronic prostatitis and prostatic calculus. ***Zhonghua Nan Ke Xue*** 2011;17(1):43-6.

[83] Park PSU, Khurana N, Werner TJ, et al. Coupling of Inflammation and Microcalcification in the Pathogenesis of Prostate Calculi: Detection Using 18F-NaF and 18F-FDG PET/CT. ***Clin Nucl Med***. 2022 May 11.

[84] Magri V, Boltri M, Cai T, et al. Multidisciplinary approach to prostatitis. ***Arch Ital Urol Androl*.** 2019;90(4):227-248.

[85] Stamatiou K, Magri V, Perletti G, Moschouris H. Prostatic calculi: relationship to chronic prostatitis and treatment options. A critical analysis. ***Scientific Chronicles*** 2018;23(3):416-424

[86] Shoskes DA, Altemus J, Polackwich AS, et al. The urinary microbiome differs significantly between patients with Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome and controls as well as between patients with different clinical phenotypes.

Urology 2016;92:26-32

[87] Miyake M, Tatsumi Y, Ohnishi K, et al. Prostate diseases and microbiome in the prostate, gut, and urine.

Prostate Int*.* 2022;10(2):96-107.

[88] Mändar R, Punab M, Korrovits P, et al. Seminal microbiome in men with and without prostatitis.

Int J Urol. 2017;24(3):211-216.

[89] Altmäe S, Franasiak JM, Mändar R. The seminal microbiome in health and disease.

Nat Rev Urol*.* 2019;16(12):703-721.

[90] Zaitsev AV, Pushkar DY, Khodyreva LA, Dudareva AA. Bacterial prostatitis and prostatic fibrosis: modern view on the treatment and prophylaxis.

Urologiia 2016;4:114-120.

[91] Kamalov AA, Efremov EA, Dorofeev SD. et al. Clinical immunological rationale of interferon therapy in chronic bacterial prostatitis.

Urologiia 2010;(1):34-8

[92] Skerk V, Roglić S, Cajić V. et al. Comparison of clinical symptoms scored according to the National Institutes of Health chronic prostatitis symptoms index and assessment of antimicrobial treatment in patients with chronic prostatitis syndrome.

J Chemother*.* 2009;21(2):181-7.

[93] Novikov AI, Zaezzhalkin VV, Kucherov VA, Frolov SI. Immunocorrecting therapy of chronic bacterial prostatitis.

Urologiia 2010;(4):44, 46-8

[94] Oberley RE, Goss KL, Dahmoush L. et al. A role for surfactant protein D in innate immunity of the human prostate.
Prostate 2005;65(3):241-51.

[95] Shoemaker R, Kim J. Urobiome: An outlook on the metagenome of urological diseases.
Investig Clin Urol. 2021;62(6):611-622.

[96] Vakina TN, Shutov AM, Shalina SV, et al. Dehydroepiandrosterone and sexual function in men with chronic prostatitis.
Urologiia 2003;(1):49-52.

[97] Herati AS, Kohn TP, Butler PR, Lipshultz LI. Effects of Testosterone on Benign and Malignant Conditions of the Prostate.
Curr Sex Health Rep. 2017;9(2):65-73.

[98] Ho CH, Fan CK, Yu HJ, et al. Testosterone suppresses uropathogenic Escherichia coli invasion and colonization within prostate cells and inhibits inflammatory responses through JAK/STAT-1 signaling pathway.
PLoS One 2017;12(6):e0180244

[99] Pontari MA, McNaughton-Collins M, O'leary MP. et al. (The CPCRN Study Group). A case-control study of risk factors in men with chronic pelvic pain syndrome.
BJU Int. 2005;96(4):559-65.

[100] Chen J, Zhang H, Niu D, et al. The risk factors related to the severity of pain in patients with Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome.
BMC Urol. 2020;20(1):154.

[101] Bartoletti R, Mondaini N, Pavone C, et al. Introduction to chronic prostatitis and chronic pelvic pain syndrome (CP/CPPS).
Arch Ital Urol Androl. 2007;79(2):55-7

[102] Freeman MR, Solomon KR. Cholesterol and benign prostate disease.
Differentiation 2011;82(4-5):244-52

[103] Geramoutsos I, Gyftopoulos K, Perimenis P, et al. Clinical correlation of prostatic lithiasis with chronic pelvic pain syndromes in young adults.
Eur Urol. 2004;45(3):333-7

[104] Engelhardt PF, Seklehner S, Brustmann H, et al. Association between asymptomatic inflammatory prostatitis NIH category IV and prostatic calcification in patients with obstructive BPH.
Minerva Urol Nefrol. 2016;68(3):242-9

[105] Moore RA: Morphology of prostatic corpora amylacea and calculi.
Arch. Path. 1936;22:24-40.

[106] Penna G, Fibbi B, Maggi M, Adorini L. Prostate autoimmunity: from experimental models to clinical counterparts.
Expert Rev Clin Immunol. 2009;5(5):577-86.

[107] Kirby RS, Lowe D, Bultitude MI, Shuttleworth KE. Intra-prostatic urinary reflux: an aetiological factor in abacterial prostatitis.
Br J Urol. 1982;54(6):729-31

[108] Persson BE, Ronquist G. Evidence for a mechanistic association between nonbacterial prostatitis and levels of urate and creatinine in expressed prostatic secretion.
J Urol. 1996;155(3):958-60.

[109] Dimitrakov J, Joffe HV, Soldin SJ, et al. Adrenocortical hormone abnormalities in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome.
Urology 2008;71(2):261-6.

[110] Grasdalsmoen M, Engdahl B, Fjeld MK, et al. Physical exercise and chronic pain in university students.
PLoS One 2020;15(6):e0235419.

[111] Maciejewska-Skrendo A, Pawlak M, Leońska-Duniec A, et al. Can Injuries Have a Lasting Effect on the Perception of Pain in Young, Healthy Women and Men?
Sports Health 2021;13(3):278-284.

[112] Bajic P, Dornbier RA, Doshi CP, et al. Implications of the genitourinary microbiota in prostatic disease.
Curr Urol Rep. 2019;20(7):34.

[113] Zhang R, Chomistek AK, Dimitrakoff JD, et al. Physical activity and chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome.
Med Sci Sports Exerc. 2015;47(4):757-64

[114] Tomaskovic I, Ruzic B, Trnski D, Kraus O. Chronic prostatitis /chronic pelvic pain syndrome in males may be an autoimmune disease, potentially responsive to corticosteroid therapy.
Med Hypotheses 2009;72(3):261-2.
[115] Pontari MA. Ruggieri MR. Mechanisms in prostatitis/chronic pelvic pain syndrome.
J Urol. 2004;172:839-845
[116] Pontari MA, McNaughton-Collins M, O'leary MP, et al. (the CPCRN Study Group). A case-control study of risk factors in men with chronic pelvic pain syndrome.
BJU Int. 2005;96(4):559-65.
[117] Badalyan RR, Fanarjyan SV, Aghajanyan IG. Chlamydial and ureaplasmal infections in patients with non-bacterial chronic prostatitis.
Andrologia 2003;35(5):263-5.
[118] Nickel JC. The overlapping lower urinary tract symptoms of benign prostatic hyperplasia and prostatitis.
Curr Opin Urol. 2006;16:5-10.
[119] Edlin RS, Heyns CF, Van Vuuren SP, Zarrabi AD. Prevalence of histological prostatitis in men with benign prostatic hyperplasia or adenocarcinoma of the prostate presenting without urinary retention.
***S Afr J Surg*.** 2012;50(4):127-30.
[120] Stamatiou K, Mourmouras N, Kefalas K. Ignoranti quem portum petat nullus suus ventus est [Seneca, Ep. ad Luc. 71].
Scientific Chronicles 2020;25(2):199-208
[121] Stamatiou K, Magri V, Perletti G, et al. Gram-positive microorganisms isolated during chronic bacterial prostatitis investigation. A retrospective study.
Hellenic Urology 2019;30(4):35-49.
[122] Magri V, Marras E, Restelli A, et al. Multimodal therapy for category III chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome in UPOINTS phenotyped patients.
Exp Ther Med. 2015;9(3):658-666.

[123] Dikov D, Bachurska S, Staikov D, Sarafian V. Intraepithelial lymphocytes in relation to NIH category IV prostatitis in autopsy prostate.
Prostate 2015;75(10):1074-84.

[124] Gong Y, Lin Z, Gan X, et al. Diagnostic potential of trace metals concentration in expressed prostatic secretion and serum of patients with category IV prostatitis.
J Trace Elem Med Biol. 2021;68:126819.

[125] Willén M, Holst E, Myhre EB, Olsson AM. The bacterial flora of the genitourinary tract in healthy fertile men.
Scand J Urol Nephrol. 1996;30(5):387-93.

[126] Korrovits P, Punab M, Türk S, Mändar R. Seminal microflora in asymptomatic inflammatory (NIH IV category) prostatitis.
***Eur Urol*.** 2006;50(6):1338-44;

[127] Weidner W, Schiefer HG, Krauss H. et al. Chronic prostatitis: a thorough search for etiologically involved microorganisms in 1,461 patients.
Infection 1991;19 (Suppl 3):S119-S125.

[128] Coker TJ, Dierfeldt DM. Acute Bacterial Prostatitis: Diagnosis and Management.
Am Fam Physician 2016;93(2):114-20

[129] Moon TD, Hagen L, Heisey DM. Urinary symptomatology in younger men.
Urology 1997;50:700-703.

[130] Matsumoto M, Yamamoto S. AAUS guideline for acute bacterial prostatitis 2021.
J Infect Chemother. 2021;27(9):1277-1283.

[131] Workshop Committee of the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease (NIDDK).
Chronic prostatitis workshop. Bethesda, ML; 1995: chapter 2.

[132] Stamatiou K, Avakian R, Zioutos K, et al. Chronic prostatic infection: Epidemiology and characteristics.
Hellenic Urology 2019;31(3):21-27

[133] Lummus WE, Thompson I. Prostatitis.
Emerg Med Clin North Am. 2001;19(3):691-707.

[134] Alexander RB, Trissel D. Chronic prostatitis: results of an Internet survey. ***Urology*** 1996;48(4):568-74.

[135] Naber KG. Management of bacterial prostatitis: what's new? ***BJU Int.*** 2008;101 Suppl 3:7-10.

[136] Sibert L, Grise P, Boillot B, et al. Valeur diagnostique du test de Stamey dans les prostatites chroniques [Diagnostic value of Stamey's test in chronic prostatitis]. ***Prog Urol.*** 1996;6(1):107-11

[137] Zegarra Montes LR, Sanchez Mejia AA, Loza Munarriz CA, Celis Gutierrez E. Semen and urine culture in the diagnosis of chronic bacterial prostatitis. ***Int Braz J Urol.*** 2008;34:30-40

[138] Nickel JC. The Pre and Post Massage Test (PPMT): a simple screen for prostatitis. ***Tech Urol***. 1997;3:38–43.

[139] Magri V, Wagenlehner FM, Montanari E, et al. Semen analysis in chronic bacterial prostatitis: diagnostic and therapeutic implications. ***Asian J Androl***. 2009;11(4):461-77.

[140] Stamatiou K, Samara E, Perletti G. Sexuality, sexual orientation and chronic prostatitis. ***J Sex Marital Ther***. 2021;47(3):281-284

[141] Solomon M, Henkel R. Semen culture and the assessment of genitourinary tract infections. ***Indian J Urol***. 2017;33(3):188-193.

[142] Gdoura R, Kchaou W, Ammar-Keskes L, et al. Assessment of Chlamydia trachomatis, Ureaplasma urealyticum, Ureaplasma parvum, Mycoplasma hominis, and Mycoplasma genitalium in semen and first void urine specimens of asymptomatic male partners of infertile couples. ***J Androl***. 2008;29(2):198-206.

[143] Kojima M, Yada Y, Hayase Y. Advancements in diagnosis of sexually transmitted diseases in urology. ***Nippon Rinsho*** 2009;67(1):77-84

[144] Adamson PC, Loeffelholz MJ, Klausner JD. Point-of-Care Testing for Sexually Transmitted Infections: A Review of Recent Developments.
Arch Pathol Lab Med. 2020;144(11):1344-1351.

[145] Tuddenham S, Hamill MM, Ghanem KG. Diagnosis and Treatment of Sexually Transmitted Infections: A Review.
JAMA. 2022;327(2):161-172.

[146] Wagenlehner FM, Brockmeyer NH, Discher T, et al. Presentation, diagnosis, and treatment of Sexually Transmitted Infections.
***Dtsch Arztebl Int*.** 2016;113(1-02):11-22.

[147] Stamatiou K, Magri V, Perletti G, et al. How urologists deal with chronic prostatitis? The preliminary results of a Mediterranean survey.
Arch Ital Urol Androl. 2020;92(4):1-4.

[148] Becopoulos T, Stavropoulos N, Kastriotis J, et al. Value of the prostatic LDH levels in the diagnosis of bacterial prostatitis.
***Eur Urol*.** 1989;16(3):223-5

[149] Said MM, Bosland MC. The anti-inflammatory effect of montelukast, a cysteinyl leukotriene receptor-1 antagonist, against estradiol-induced nonbacterial inflammation in the rat prostate.
Arch Pharmacol. 2017;390(2):197-205.

[150] Higuchi M, Higashi N, Taki H, Osawa T. Cytolytic mechanisms of activated macrophages. Tumor necrosis factor and L-arginine-dependent mechanisms act synergistically as the major cytolytic mechanisms of activated macrophages.
***J Immunol*.** 1990;144(4):1425-31

[151] Horcajada JP, Vilana R, Moreno-Martinez A, et al. Transrectal prostatic ultrasonography in acute bacterial prostatitis: findings and clinical implications.
Scand J Infect Dis. 2003;35:114–120.

[152] Game X, Vincendeau S, Palascak R, et al. Total and free serum prostate specific antigen levels during the first month of acute prostatitis.
Eur Urol. 2003;43:702–705.

[153] Magri V, Trinchieri A, Montanari E, et al. Reduction of PSA values by combination pharmacological therapy in patients with chronic prostatitis: implications for prostate cancer detection.
Arch Ital Urol Androl. 2007;79:84-92.
[154] Quaghebeur J, Wyndaele JJ. Comparison of questionnaires used for the evaluation of patients with chronic pelvic pain.
Neurourol Urodyn. 2013;32(8):1074-9.
[155] Turner JA, Ciol MA, Von Korff M, Berger R. Validity and responsiveness of the national institutes of health chronic prostatitis symptom index.
J Urol. 2003;169:580-583.
[156] Propert KJ, Litwin MS, Wang Y, et al. Responsiveness of the National Institutes of Health Chronic Prostatitis Symptom Index (NIH-CPSI).
Qual Life Res. 2006;15:299-305.
[157] Zhao W, Sun ZX, Wang ZL, et al. [Mental health of prostatitis patients in China: A statistical analysis of literature].
Zhonghua Nan Ke Xue 2018;24(6):553-557.
[158] Matthew A, Elterman D. Men's mental health: Connection to urologic health.
Can Urol Assoc J. 2014;8(7-8 Suppl 5):S153-5.
[159] Coker TJ, Dierfeldt DM. Acute Bacterial Prostatitis: Diagnosis and Management.
Am Fam Physician 2016;93(2):114-20.
[160] Lee DS, Choe HS, Kim HY, et al. Acute bacterial prostatitis and abscess formation
BMC Urol. 2016;16(1):38
[161] Iovene MR, Martora F, Mallardo E, et al. Enrichment of semen culture in the diagnosis of bacterial prostatitis.
J Microbiol Methods. 2018;154:124-126.
[162] Mazzoli S. Conventional bacteriology in prostatitis patients: microbiological bias, problems and epidemiology on 1686 microbial isolates.
Arch Ital Urol Androl. 2007;79:71–75.

[163] Stamatiou K, Pierris N. Mounting resistance of uropathogens to antimicrobial agents: A retrospective study in patients with chronic bacterial prostatitis relapse.
***Investig Clin Urol*.** 2017;58(4):271-280.
[164] Sindhwani P, Wilson CM. Prostatitis and serum prostate-specific antigen.
Curr Urol Rep. 2005;6(4):307-12.
[165] Terrone C, Poggio M, Bollito E, et al. Prostatite asintomatica: una frequente causa di elevazione del PSA [Asymptomatic prostatitis: a frequent cause of raising PSA].
Recenti Prog Med. 2005;96(7-8):365-9.
[166] Rees J, Abrahams M, Doble A, et al. Diagnosis and treatment of chronic bacterial prostatitis and chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a consensus guideline.
***BJU Int*.** 2015;116(4):509-25
[167] Kaplan SA, Te AE, Jacobs BZ. Urodynamic evidence of vesical neck obstruction in men with misdiagnosed chronic nonbacterial prostatitis and the therapeutic role of endoscopic incision of the bladder neck.
***J Urol*.** 1994;152(pt 1):2063-2065
[168] Shakur A, Hames K, O'Shea A, Harisinghani MG. Prostatitis: imaging appearances & diagnostic considerations.
Clin Radiol. 2021;76(6):416-426.
[169] Doble A, Carter SS. Ultrasonographic findings in prostatitis.
Urol Clin North Am. 1989;16(4):763-72
[170] Ludwig M, Weidner W, Schroeder-Printzen I, et al. Transrectal prostatic sonography as a useful diagnostic means for patients with chronic prostatitis or prostatodynia.
***Br J Urol*.** 1994;73(6):664-8.
[171] De Visschere PJ, Vral A, Perletti G, et al. Multiparametric magnetic resonance imaging characteristics of normal, benign and malignant conditions in the prostate.
***Eur Radiol*.** 2017;27(5):2095-2109.

[172] Uysal A, Karaosmanoğlu AD, Karcaaltıncaba M, et al. Prostatitis, the Great Mimicker of Prostate Cancer: Can we differentiate them quantitatively with Multiparametric MRI?

AJR Am J Roentgenol. 2020;215(5):1104-1112.

[173] Sciarra A, Panebianco V, Ciccariello M, et al. Magnetic resonance spectroscopic imaging (1H-MRSI) and dynamic contrast-enhanced magnetic resonance (DCE-MRI): pattern changes from inflammation to prostate cancer.

***Cancer Invest*.** 2010;28(4):424-32.

[174] Nagel KN, Schouten MG, Hambrock T, et al. Differentiation of prostatitis and prostate cancer by using diffusion-weighted MR imaging and MR-guided biopsy at 3 T.

Radiology 2013;267(1):164-72.

[175] Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, et al. (European Society of Urogenital Radiology). ESUR prostate MR guidelines 2012.

***Eur Radiol*.** 2012;22(4):746-57

[176] Weinreb JC, Barentsz JO, Choyke PL, et al. PI-RADS Prostate Imaging Reporting and Data System: 2015, Version 2.

Eur Urol. 2016;69(1):16-40.

[177] Meier-Schroers M, Kukuk G, Wolter K, et al. Differentiation of prostatitis and prostate cancer using the Prostate Imaging-Reporting and Data System (PI-RADS).

***Eur J Radiol*.** 2016;85(7):1304-11.

[178] Hemal S, Thomas L, Shoskes D. The clinical and pathologic relevance of a prostate MRI diagnosis of "prostatitis".

Urology 2021;154:233-236.

[179] Lee GH, Lee JH. Clinical significance of incidental prostatic fluorine-18-fluorodeoxyglucose uptake in the diagnosis of infectious prostatitis in adult males.

Nucl Med Commun. 2017;38(6):523-528

[180] Kim CY, Lee SW, Yoon G, et al. Incidental detection of increased (18)F-FDG uptake and its follow-up in patients with granulomatous prostatitis after BCG treatment for urinary bladder cancer.

***Hell J Nucl Med*.** 2014;17(3):204-7

[181] De Visschere PJL, Standaert C, Fütterer JJ, et al. A Systematic Review on the Role of Imaging in Early Recurrent Prostate Cancer.
Eur Urol Oncol. 2019;2(1):47-76.
[182] Shetty D, Patel D, Le K, et al. Pitfalls in Gallium-68 PSMA PET/CT Interpretation-A Pictorial Review.
Tomography 2018;4(4):182-193.
[183] Neal DE. Treatment of acute prostatitis. In: Nickel JC, ed. *Textbook of Prostatitis*. Oxford, UK: Isis Medical Media Ltd; 1999:279-284.
[184] Ulleryd P, Sandberg T. Ciprofloxacin for 2 or 4 weeks in the treatment of febrile urinary tract infection in men: a randomized trial with a 1-year follow-up.
Scand J Infect Dis. 2003;35(1):34-9.
[185] Park MG, Cho MC, Cho SY, Lee JW. Clinical and Microbiological Features and Factors Associated with Fluoroquinolone Resistance in Men with Community-Acquired Acute Bacterial Prostatitis.
Urol Int. 2016;96(4):443-8.
[186] Brede CM, Shoskes DA. The etiology and management of acute prostatitis.
***Nat Rev Urol*.** 2011;8(4):207-12.
[187] Ha US, Kim ME, Kim CS, et al. Acute bacterial prostatitis in Korea: clinical outcome, including symptoms, management, microbiology and course of disease.
Int J Antimicrob Agents. 2008;31 Suppl 1:S96-101.
[188] Liu Y, Yi S, Zhang J, et al. Effect of microbubble-enhanced ultrasound on prostate permeability: a potential therapeutic method for prostate disease.
Urology 2013;81(4):921.e1-7.
[189] Bader MS, Hawboldt J, Brooks A. Management of complicated urinary tract infections in the era of antimicrobial resistance.
Postgrad Med. 2010;122(6):7-15.

[190] Marquez-Algaba E, Pigrau C, Bosch-Nicolau P, et al. Risk Factors for Relapse in Acute Bacterial Prostatitis: The Impact of Antibiotic Regimens. ***Microbiol Spectr***. 2021;9(2):e0053421.

[191] Wagenlehner FM, Naber KG. Current challenges in the treatment of complicated urinary tract infections and prostatitis. ***Clin Microbiol Infect***. 2006;12 Suppl 3:67-80.

[192] Richards GA, Brink AJ, Feldman C. Rational use of the fluoroquinolones. ***S Afr Med J.*** 2019;109(6):378-381

[193] Barry MJ, McNaughton-Collins M. Benign prostate disease and prostatitis. In: Goldman L, Ausiello D, eds. ***Cecil Medicine***. 23rd ed. Saunders Elsevier, Philadelphia, Pa; 2007: chapter 130.

[194] Nickel JC. Inflammatory conditions of the male genitourinary tract: prostatitis and related conditions, orchitis, and epididymitis. In: Wein AJ, ed. ***Campbell-Walsh Urology***. 9th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2007: chapter 9.

[195] Schaeffer AJ. Prostatitis: US perspective. ***Int J Antimicrob Agents*** 1999;11(3-4):205-11.

[196] van Nieuwkoop C, van Wout JW, Assendelft WJ, et al. Treatment duration of febrile urinary tract infection (FUTIRST trial): a randomized placebo-controlled multicenter trial comparing short (7 days) antibiotic treatment with conventional treatment (14 days). ***BMC Infect Dis***. 2009;9:131.

[197] Lee Y, Lee DG, Lee SH, Yoo KH. Risk factor analysis of ciprofloxacin-resistant & extended spectrum β-lactamases pathogen-induced acute bacterial prostatitis in Korea. ***J Korean Med Sci***. 2016;31(11):1808-1813.

[198] Ackerman AL, Parameshwar PS, Anger JT. Diagnosis and treatment of patients with prostatic abscess in the post-antibiotic era. ***Int J Urol***. 2018;25(2):103-110.

[199] Wagenlehner FM, Naber KG. Prostatitis: the role of antibiotic treatment. ***World J Urol***. 2003;21:105–108.

[200] EAU ***Guidelines***. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam, the Netherlands; 2022: chapter 3.11

[201] Charalabopoulos K, Karachalios G, Baltogiannis D, et al. Penetration of antimicrobial agents into the prostate.
Chemotherapy 2003;49(6):269-79

[202] Stamey TA, Meares EM, Winningham DG. Chronic bacterial prostatitis and diffusion of drugs into prostatic fluid.
J Urol 1970;103:187–94.

[203] Lin HP, Lu HX. Analysis of detection and antimicrobial resistance of pathogens in prostatic secretion from 1186 infertile men with chronic prostatitis.
Zhonghua Nan Ke Xue 2007;13(7):628-31

[204] Chesley AE, Dow D. Use of trimethoprim-sulfamethoxazole in chronic prostatitis.
Urology 1973;2:280-2.

[205] Paulson DF, White RD. Trimethoprim-sulfamethoxazole and minocycline-hydrochloride in the treatment of culture-proved bacterial prostatitis.
J Urol. 1978;120:184-5.

[206] Meares EM. Long-term therapy of chronic bacterial prostatitis with trimethoprim-sulfamethoxazole.
***Can Med Assoc J*.** 1975;112(13):22-5.

[207] Wright GD. Mechanisms of aminoglycoside antibiotic resistance. In: ***Bacterial Resistance to Antimicrobials***, (Lewis K, Salyers AA, Taber HW, Wax RG, eds.), 2nd edn., CRCpress, Taylor & Francis group, Boca Raton, FL 2008:71–101.

[208] Goto T, Makinose S, Ohi Y, et al. Diffusion of piperacillin, cefotiam, minocycline, amikacin and ofloxacin into the prostate.
Int J Urol. 1998;5(3):243-6.

[209] Wang H, Li ZC, Luo ZH, Chen ZH. Penetrability of amikacin into prostate tissues in rat models of chronic bacterial prostatitis
Zhonghua Nan Ke Xue 2008;14(7):583-9.

[210] Magri V, Montanari E, Marras E, Perletti G. Aminoglycoside antibiotics for NIH category II chronic bacterial prostatitis: A single-cohort study with one-year follow-up.
***Exp Ther Med*.** 2016;12:2585-2593

[211] Brannan W. Treatment of chronic prostatitis. Comparison of Minocycline and Doxycycline.
Urology 1975;5(5):626-31.

[212] Stamatiou K, Koritsiadis G. The clinical efficacy of short-term minocycline administration in patients with chronic bacterial prostatitis from gram - positive microorganisms. A prospective, pilot study.
Hellenic Urology 2015;27(2):38-46

[213] Macdonald H, Kelly RG, Allen ES, Noble JF, Kanegis LA. Pharmacokinetic studies on minocycline in man.
Clin. Pharmacol. Ther*.* 1973;14:852.

[214] Qadri SM, Halim M, Ueno Y, Saldin H. Susceptibility of methicillinresistant Staphylococcus aureus to minocycline and other
antimicrobials.
Chemotherapy 1994;40:26-29

[215] Naber KG. Antimicrobial treatment of bacterial prostatitis.
***Eur Urol*.** 2003;43(Suppl 2):23-6

[216] Stamatiou R, Paraskeva E, Boukas K, Gourgoulianis KI, Molyvdas PA, Hatziefthimiou AA. Azithromycin has an antiproliferative and autophagic effect on airway smooth muscle cells.
Eur Respir J*.* 2009;34(3):721-30.

[217] Perletti G, Skerk V, Magri V, et al. Macrolides for the treatment of chronic bacterial prostatitis: an effective application of their unique pharmacokinetic and pharmacodynamic profile.
Mol Med Rep*.* 2011;4(6):1035-44.

[218] Magri V, Montanari E, Škerk V, et al. Fluoroquinolone-macrolide combination therapy for CBP: retrospective analysis of pathogen eradication rates, inflammatory findings and sexual dysfunction.
Asian J Androl. 2011;13(6):819-27.

[219] Schaeffer AJ, Darras FS. The efficacy of norfloxacin in the treatment of chronic bacterial prostatitis refractory to trimethoprim-sulfamethoxazole and/or carbenicillin.
J Urol. 1990;144:690-3.

[220] Sabbaj J, Hoagland VL, Cook T. Norfloxacin versus co-trimoxazole in the treatment of recurring urinary tract infections in men.
Scand J Infect Dis Suppl. 1986;48:48-53.

[221] Naber KJ. Antibiotic treatment of chronic bacterial prostatitis. In: Nickel JC, ed. ***Textbook of Prostatitis***. Isis Medical Media Ltd, Oxford, UK; 1999:283-292.

[222] Bundrick W, Heron SP, Ray P, et al. Levofloxacin versus ciprofloxacin in the treatment of chronic bacterial prostatitis: a randomized double-blind multicenter study.
Urology 2003;62:537-541.

[223] Palù G. Prevalence of aac(6')Ib-cr plasmid-mediated, chromosome encoded fluoro-quinolone resistance in enterobacteriaceae in Italy.
Gut Pathog. 2011;3:12

[224] Perletti G, Marras E, Wagenlehner FM, Magri V. Antimicrobial therapy for chronic bacterial prostatitis.
Cochrane Database Syst Rev. 2013;8:CD009071

[225] Cai T, Pisano F, Nesi G, et al. Chlamydia trachomatis versus common uropathogens as a cause of chronic bacterial prostatitis: Is there any difference? Results of a prospective parallel-cohort study.
Investig Clin Urol. 2017;58:460-467

[226] Mirone V. From cystitis to bacterial prostatitis.
Infez Med. 2009;17 (Suppl 5):29-35.

[227] Panagopoulos P, Antoniadou A, Kanelakopoulou K, et al. Fluoroquinolone treatment of chronic bacterial prostatitis: a prospective cohort study.
J Chemother. 2009;21(3):317-21.

[228] Jiang SH, Collignon PJ. Treatment of recurrent multiresistant Escherichia coli prostatitis with azithromycin.
Med J Aust. 2011;194(4):208.

[229] Drekonja DM, Johnson JR. Tigecycline treatment for urinary tract infections: case report and literature review.
J Chemother. 2011;23(3):168-70.

[230] Gardiner BJ, Mahony AA, Ellis AG, et al. Is fosfomycin a potential treatment alternative for multidrug-resistant gram-negative prostatitis?
Clin Infect Dis. 2014;58(4):e101-5.

[231] Stamatiou K, Perletti G, Magri V, Trinchieri A. Usage and dosage of fosfomycin for NIH category II chronic bacterial prostatitis.
Hellenic Urology 2019;31:42–49

[232] Karaiskos I, Galani L, Sakka V, et al. Oral fosfomycin for the treatment of chronic bacterial prostatitis.
J Antimicrob Chemother. 2019;74:1430-1437

[233] Kuiper SG, Ploeger M, Wilms EB, et al. Ceftriaxone for the Treatment of Chronic Bacterial Prostatitis: A Case Series and Literature Review.
Antibiotics 2022;11:83

[234] Nickel C. Prostatitis: Old Questions, New Answers.
Medscape Urology, http://cme.medscape.com/viewarticle/550342
01/09/2007

[235] Lipsky BA, Byren I, Hoey CT. Treatment of bacterial prostatitis.
Clin Infect Dis. 2010;50(12):1641-52.

[236] Stamatiou K, Moschouris H. A prospective interventional study in chronic prostatitis with emphasis to clinical features.
Urol J. 2014;11(4):2471

[237] Naber KG, Roscher K, Botto H, Schaefer V. Oral levofloxacin 500 mg once daily in the treatment of chronic bacterial prostatitis.
Int J Antimicrob Agents. 2008;32(2):145-53.

[238] Bundrick W, Heron SP, Ray P, et al. Levofloxacin versus ciprofloxacin in the treatment of chronic bacterial prostatitis: a randomized double-blind multicenter study.
Urology 2003;62:537-541.
[239] Bartoletti R, Claps F, Tulone G, et al. Antibiotic prophylaxis in patients who had undergone to prostate biopsy in between the EMA warning era: effects of fluoroquinolones in diabetic and non-diabetic patients. Results of an observational cohort study.
World J Urol. 2022;40(8):2025-2031
[240] Naber KG, Busch W, Focht J. Ciprofloxacin in the treatment of chronic bacterial prostatitis: a prospective, non-comparative multicentre clinical trial with long-term follow-up. The German Prostatitis Study Group.
Int J Antimicrob Agents. 2000;14(2):143-9.
[241] Weidner W, Ludwig M, Brähler E, Schiefer HG. Outcome of antibiotic therapy with ciprofloxacin in chronic bacterial prostatitis.
Drugs 1999;58 Suppl 2:103-6
[242] Paglia M, Peterson J, Fisher AC, et al. Safety and efficacy of levofloxacin 750 mg for 2 weeks or 3 weeks compared with levofloxacin 500 mg for 4 weeks in treating chronic bacterial prostatitis.
Curr Med Res Opin. 2010;26(6):1433-41.
[243] Drekonja DM, Rector TS, Cutting A, Johnson JR. Urinary tract infection in male veterans: treatment patterns and outcomes.
JAMA Intern Med. 2013;173(1):62-8.
[244] Magri V, Trinchieri A, Pozzi G. et al. Efficacy of repeated cycles of combination therapy for the eradication of infecting organisms in chronic bacterial prostatitis.
Int J Antimicrob Agents 2007;29:549–56.
[245] Kolumbić Lakos A, Skerk V, Maleković G, et al. A switch therapy protocol with intravenous azithromycin and ciprofloxacin combination for severe, relapsing chronic bacterial prostatitis: a prospective non-comparative pilot study.
***J Chemother*.** 2011;23(6):350-3.

[246] Pewitt EB, Schaeffer AJ. Urinary tract infection in urology, including acute and chronic prostatitis.
Infect Dis Clin North Am. 1997;11(3):623-46.
[247] Karpa KD, Felix TM, Lewis PR. Adverse Effects of Common Drugs: Children and Adolescents.
FP Essent. 2015;436:17-22.
[248] de la Rosette JJ, Hubregtse MR, Meuleman EJ, et al. Diagnosis and treatment of 409 patients with prostatitis syndromes.
Urology 1993;41(4):301-7.
[249] Cai T, Mazzoli S, Addonisio P. et al. Clinical and microbiological efficacy of prulifloxacin for the treatment of chronic bacterial prostatitis due to Chlamydia trachomatis infection: results from a prospective, randomized and open-label study.
Methods Find Exp Clin Pharmacol. 2010;32(1):39-45
[250] Ohkawa M, Yamaguchi K, Tokunaga S. et al. Antimicrobial treatment for chronic prostatitis as a means of defining the role of Ureaplasma urealyticum.
***Urol Int*.** 1993;51(3):129-32.
[251] Skerk V, Schönwald S, Krhen I. Comparative analysis of azithromycin and ciprofloxacin in the treatment of chronic prostatitis caused by Chlamydia trachomatis.
Int J Antimicrob Agents. 2003;21(5):457-62.
[252] Magri V, Marras E, Skerk V. et al. Eradication of Chlamydia trachomatis parallels symptom regression in chronic bacterial prostatitis patients treated with a fluoroquinolone-macrolide combination.
Andrologia. 2010;42(6):366-75.
[253] Vickovic N, Skerk V, Granic J. et al. Metronidazole 1.5 gram dose for 7 or 14 days in the treatment of patients with chronic prostatitis caused by Trichomonas vaginalis: A randomized study.
***J Chemother*.** 2010;22(5):364-5.

[254] Day MJ, Spiteri G, Jacobsson S, Woodford N, Amato-Gauci AJ, Cole MJ, Unemo M; Euro-GASP network. Stably high azithromycin resistance and decreasing ceftriaxone susceptibility in Neisseria gonorrhoeae in 25 European countries, 2016.

BMC InfectDis. 2018;18:609

[255] Zhou WQ, Gao JP, Sang H. et al. Clinic efficacy of treating chronic prostatitis caused by Neisseria gonorrhoeae with azithromycin aspartic-acid injection.

Zhonghua Nan Ke Xue 2003;9(1):43-4.

[256] Cai T, Mazzoli S, Bechi A. et al. Serenoa repens associated with Urtica dioica (ProstaMEV) and curcumin and quercitin (FlogMEV) extracts are able to improve the efficacy of prulifloxacin in bacterial prostatitis patients: results from a prospective randomised study.

Int J Antimicrob Agents. 2009;33(6):549-53.

[257] Sohn DW, Han CH, Jung YS, et al. Anti-inflammatory and antimicrobial effects of garlic and synergistic effect between garlic and ciprofloxacin in a chronic bacterial prostatitis rat model.

Int J Antimicrob Agents. 2009;34(3):215-9.

[258] Aliaev IuG, Vinarov AZ, Demidko IuL, Spivak LG., Treatment of chronic prostatitis in prophylaxis of prostatic adenoma.

Urologiia. 2012;(2):39-40, 42-3.

[259] Kulchavenia EV, Breusov AA, Brizhatiuk EV, Kholtobin DP. Approaches to raising efficacy of treatment of patients with chronic prostatitis associated with intracellular infections.

***Urologiia*.** 2010;6:55-8.

[260] Galeone G, Spadavecchia R, Balducci MT, Pagliarulo V. The role of Proxelan in the treatment of chronic prostatitis. Results of a randomized trial.

Minerva Urol Nefrol. 2012;64(2):135-41.

[261] Stamatiou K, Pierris N. Serenoa repens extract additionally to quinolones in the treatment of chronic bacterial prostatitis. The preliminary results of a long-term observational study.

Arch Ital Urol Androl. 2013;85(4):190-6

[262] Seo SI, Lee SJ, Kim JC, et al. Effects of androgen deprivation on chronic bacterial prostatitis in a rat model.
Int J Urol. 2003;10(9):485-91

[263] Murphy AB, Macejko A, Taylor A, Nadler RB. Chronic prostatitis: management strategies.
Drugs 2009;69(1):71-84.

[264] Iglesias-Gato D, Carsten T, Vesterlund M, et al. Androgen-independent effects of Serenoa repens extract (Prostasan®) on prostatic epithelial cell proliferation and inflammation.
Phytother Res*.* 2012;26(2):259-64

[265] Lee YS, Han CH, Kang SH, et al. Synergistic effect between catechin and ciprofloxacin on chronic bacterial prostatitis rat model.
Int J Urol. 2005;12(4):383-9.

[266] Barbalias GA, Nikiforidis G, Liatsikos EN. Alpha-blockers for the treatment of chronic prostatitis in combination with antibiotics.
J Urol. 1998;159:883-887

[267] Hisasue S, Furuya R, Itoh N, et al. Ejaculatory disorder caused by alpha-1 adrenoceptor antagonists is not retrograde ejaculation but a loss of seminal emission.
Int J Urol. 2006;13:1311–1316.

[268] Chon JK, Borkowski A, Partin AW, et al. Alpha 1-adrenoceptor antagonists terazosin and doxazosin induce prostate apoptosis without affecting cell proliferation in patients with benign prostatic hyperplasia.
J Urol 1999;161:2002–2008.

[269] Qin GD, Xiao MZ, Zhou YD, et al. Tamsulosin alters levofloxacin pharmacokinetics in prostates derived from rats with acute bacterial prostatitis.
Asian J Androl. 2013;15(2):254-60.

[270] Kim SH, Ha US, Lee HR. et al. Do Escherichia coli extract and cranberry exert preventive effects on chronic bacterial prostatitis? Pilot study using an animal model.
J Infect Chemother. 2011;17(3):322-6

[271] Letkiewicz S. The perspectives of the application of phage therapy in chronic bacterial prostatitis.
FEMS Immunol Med Microbiol. 2010;60(2):99-112.
[272] Pavone C, Abbadessa D, Tarantino ML, et al. Associating Serenoa repens, Urtica dioica and Pinus pinaster. Safety and efficacy in the treatment of lower urinary tract symptoms. Prospective study on 320 patients.
Urologia. 2010;77(1):43-51.
[273] Aslamazov EG, Akhvlediani ND, Vinarov AZ, Aliaev IuG. Cernilton in the treatment of prostatic adenoma and chronic prostatitis.
Urologiia 2007;(1):52,54-6.
[274] Fairweather-Tait SJ, Bao Y, Broadley MR, et al. Selenium in human health and disease.
***Antioxid Redox Signal*.** 2011;14(7):1337-83
[275] Karunasinghe N, Ng L, Wang A, et al. Selenium Supplementation and Prostate Health in a New Zealand Cohort. *Nutrients* 2019;12(1):2.
[276] Kim HW, Ha US, Woo JC, et al. Preventive effect of selenium on chronic bacterial prostatitis.
J Infect Chemother. 2012;18(1):30-4.
[277] Chen J, Meng J, Jin C, et al. 4-Methylumbelliferone treatment and hyaluronan inhibition as a therapeutic strategy for chronic prostatitis. *Prostate* 2021;81(14):1078-1090.
[278] Zaĭtsev AV, Pushkar' DIu. Longidase in therapy of patients with interstitial cystitis.
Urologiia 2007;5:35-7.
[279] Pushkar' DIu, Zaĭtsev AV, Segal AS. Longidase in the treatment of chronic prostatitis.
Urologiia 2006;6:26-8.
[280] Shoskes DA, Zeitlin SI. Use of prostatic massage in combination with antibiotics in the treatment of chronic prostatitis.
Prostate Cancer Prostatic Dis. 1999;2(3):159-162.

[281] Kozdoba AS, Popov SV, Ivanchenko LP. Complex therapy of chronic bacterial prostatitis using matrix-urologist laser therapy.
Urologiia 2007;5(51):53-5.

[282] Avdoshin VP, Andriukhin MI, Mikhaĭlenkov TG. Magnetolaser and enzyme therapy in combined treatment of patients with chronic bacterial prostatitis.
Urologiia 2008;6:55-61.

[283] Ateya A, Fayez A, Hani R, et al. Evaluation of prostatic massage in the treatment of chronic prostatitis.
Urology 2006;67(4):674-8.

[284] Homonnai ZT, Fainman N, Paz G, Kraicer PF. The effect of a combination of prostatic massage and antibiotic plus anticongestive drugs on human semen quality and fertility.
Andrologia 1979;11(1):71-6.

[285] Mishra VC, Browne J, Emberton M. Role of repeated prostatic massage in chronic prostatitis: a systematic review of the literature. *Urology* 2008;72(4):731-5.

[286] Sokolov AV. Transrectal microwave hyperthermia in the treatment of chronic prostatitis.
Urologiia 2003;5:20-6.

[287] Soric T, Selimovic M, Bakovic L, et al. Clinical and Biochemical Influence of Prostatic Stones.
Urol Int. 2017;98(4):449-455.

[288] De Nunzio C, Brassetti A, Gacci M, et al. Patients with prostatic inflammation undergoing transurethral prostatic resection have a larger early improvement of storage symptoms.
Urology 2015;86(2):359-65.

[289] Polackwich AS, Shoskes DA. Chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a review of evaluation and therapy.
Prostate Cancer Prostatic Dis. 2016;19(2):132-8.

[290] Snow DC, Shoskes DA. Pharmacotherapy of prostatitis. *Expert Opin* ***Pharmacother.*** 2010;11(14):2319-30.

[291] Delavierre D, Rigaud J, Sibert L, Labat JJ. Specific treatments for chronic bacterial prostatitis and chronic pelvic pain syndrome.
Prog Urol. 2010;20(12):1066-71.

[292] Magri V, Wagenlehner F, Perletti G, et al. Use of the UPOINT chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome classification in European patient cohorts: sexual function domain improves correlations.
***J Urol*.** 2010;184:2339-2345

[293] Urits I, Callan J, Moore WC, et al. Cognitive behavioral therapy for the treatment of chronic pelvic pain.
Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2020;34(3):409-426.

[294] Stamatiou K, Samara E, Perletti G. Sexuality, Sexual Orientation and Chronic Prostatitis.
J Sex Marital Ther. 2021;47(3):281-284.

[295] Doiron RC, Shoskes DA, Nickel JC. Male CP/CPPS: where do we stand?
***World J Urol*.** 2019;37(6):1015-1022.

[296] Nickel JC, Tripp DA, Chuai S, et al. Psychosocial variables affect the quality of life of men diagnosed with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome.
BJU Int. 2008;101(1):59-64.

[297] Koh JS, Ko HJ, Wang SM, et al. The association of personality trait on treatment outcomes in patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: an exploratory study.
J Psychosom Res*.* 2014;76(2):127-33.

[298] Khattak A, Raison N, Hawazie A, et al. Contemporary management of chronic prostatitis.
Cureus 2021;13(12):e20243.

[299] Nickel JC, Krieger JN, McNaughton-Collins M. Alfuzosin and symptoms of chronic prostatitis-chronic pelvic pain syndrome.
N Engl J Med*.* 2008;359(25):2663-73

[300] Cheah PY, Liong ML, Yuen KH, et al. Initial, long-term, and durable responses to terazosin, placebo, or other therapies for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome.
Urology 2004;64(5):881-6.

[301] Cheah PY, Liong ML, Yuen KH, et al. Terazosin therapy for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a randomized, placebo-controlled trial.
***J Urol*.** 2003;169:592-596.

[302] Lacquaniti S, Destito A, Servello C. et al. Terazosine and tamsulosin in non bacterial prostatitis: a randomized placebo-controlled study.
Arch Ital Urol Androl. 1999;71(5):283-5.

[303] Nickel JC, O'Leary MP, Lepor H, et al. Silodosin for men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: results of a phase II multicenter, double-blind, placebo-controlled study.
***J Urol*.** 2011;186(1):125-31.

[304] Cantoro U, Catanzariti F, Lacetera V, et al. Comparison of tamsulosin vs tamsulosin/sildenafil effectiveness in the treatment of erectile dysfunction in patients affected by type III chronic prostatitis.
***Arch Ital Urol Androl*.** 2013;85(3):109-12.

[305] Lü M, Zhao ST, Wang SM, et al. Alpha-blockers and bioflavonoids in men with chronic nonbacterial prostatitis (NIH-IIIa): a prospective, placebo-controlled trial.
Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi 2004;25(2):169-72.

[306] McGrother CW, Donaldson MM, Shaw C, et al. Storage symptoms of the bladder: prevalence, incidence and need for services in the UK.
BJU Int. 2004;93(6):763-9.

[307] Mehik A, Alas P, Nickel JC, et al. Alfuzosin treatment for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot study.
Urology 2003;62:425-429.

[308] Zhang M, Li H, Ji Z, Dong D, Yan S. Clinical study of duloxetine hydrochloride combined with doxazosin for the treatment of pain disorder in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: An observational study. ***Medicine (Baltimore)*** 2017;96(10):e6243.

[309] Wang J, Yan D, Liang K, Xu Z. A randomized controlled trial of levofloxacin, terazosin, and combination therapy in patients with category III chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome.
Int Urol Nephrol. 2016;48(1):13-8.

[310] Anothaisintawee T, Attia J, Nickel JC, et al. Management of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a systematic review and network meta-analysis.
***JAMA*.** 2011;305(1):78-86.

[311] Nickel JC, Downey J, Clark J, et al. Levofloxacin treatment for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome in men: a randomized placebo controlled multi-center trial.
Urology 2003;62:614-617.

[312] Jiang MH, Wu GC, Liu HL. Dexketoprofen trometamol in the treatment of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome.
***Zhonghua Nan Ke Xue*.** 2009;15(9):825-8.

[313] Li JP, Chong T, Chen HW, et al. Qianlieping capsule plus alpha - blocker for chronic non - bacterial prostatitis: analysis of 220 cases.
Zhonghua Nan Ke Xue 2012;18(9): 856- 8.

[314] Shoskes DA, Nickel JC, Kattan MW. Phenotypically directed multimodal therapy for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a prospective study using UPOINT.
Urology 2010;75(6):1249-53.

[315] Duan, B, Wang X. The effectiveness of tamsulosin hydrochloride with terazosin combination therapy for chronic prostatitis Type-III b.
Pak J Med Sci. 2022;38:3

[316] Alexander RB, Propert KJ, Schaeffer AJ. et al. Ciprofloxacin or tamsulosin in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a randomized, double-blind trial.

Ann Intern Med. 2004;141:581-589.

[317] Nickel JC, Narayan P, MacKay J, Doyle C. Treatment of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome with tamsulosin: a randomized double-blind trial.

***J Urol*.** 2004;171:1594-1597.

[318] Ogawa A, Shimazaki J, Mitsuya H. et al. Clinical effects of terodiline hydrochloride on urinary frequency and sense of residual urine--a double blind clinical trial using flavoxate hydrochloride as a control.

Hinyokika Kiyo 1988;34(4):739-53.

[319] Kulchavenia EV, Brizhatiuk EV, Breusov AA. Overactive bladder as a mask of chronic prostatitis.

Urologiia 2016;(6):43-4, 46.

[320] Kim DS, Kyung YS, Woo SH, et al. Efficacy of anticholinergics for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome in young & middle-aged patients: a single-blinded, prospective, multi-center study.

***Int Neurourol J*.** 2011;15(3):172-5.

[321] Mattia C, Coluzzi F. COX-2 inhibitors: pharmacological data and adverse effects.

***Minerva Anestesiol*.** 2005;71(7-8):461-70

[322] Cui J, Jia J. Natural COX2 inhibitors as promising anti-inflammatory Agents: An Update.

***Curr Med Chem*.** 2021;28(18):3622-3646.

[323] Nickel JC, Pontari M, Moon T. et al. A randomized, placebo controlled, multicenter study to evaluate the safety and efficacy of rofecoxib in the treatment of chronic nonbacterial prostatitis.

***J Urol*.** 2003;169(4):1401-5.

[324] Zhao WP, Zhang ZG, Li XD. et al. Celecoxib reduces symptoms in men with difficult chronic pelvic pain syndrome (Category IIIA).
***Braz J Med Biol Res*.** 2009;42(10):963-7.

[325] Zeng X, Ye Z, Yang W, Liu J. et al. Clinical evaluation of celecoxib in treating type IIIA chronic prostatitis.
Zhonghua Nan Ke Xue 2004;10(4):278-81

[326] Nickel JC, Pontari M, Moon T, et al; Rofecoxib Prostatitis Investigator Team. A randomized, placebo controlled, multicenter study to evaluate the safety and efficacy of rofecoxib in the treatment of chronic nonbacterial prostatitis.
***J Urol*.** 2003;169:1401-5

[327] Vicari E, La Vignera S, Battiato C, Arancio A. Treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with amicrobial chronic prostato-vesiculitis: transrectal ultrasound and seminal findings.
Minerva Urol Nefrol. 2005;57(1):53-9.

[328] Neĭmark AI, Iakovets IaV, Aliev RT. Naiz (nimesulid) in combined treatment of patients with chronic non-bacterial prostatitis with chronic pelvic pain syndrome.
Urologiia 2004;(5):31-4.

[329] Goldmeier D, Madden P, McKenna M, Tamm N. Treatment of category IIIA prostatitis with zafirlukast: a randomized controlled feasibility study.
Int J STD AIDS. 2005;16:196-200.

[330] Nickel JC, Forrest JB, Tomera K. et al. Pentosan polysulfate sodium therapy for men with chronic pelvic pain syndrome: a multicenter, randomized, placebo-controlled study.
***J Urol*.** 2005;173:1252-55.

[331] Gottsch HP, Yang CC, Berger RE. A pilot study of botulinum toxin A for male chronic pelvic pain syndrome.
***Scand J Urol Nephrol*.** 2011;45(1):72-6.

[332] Falahatkar S, Shahab E, Gholamjani Moghaddam K, Kazemnezhad E. Transurethral intraprostatic injection of botulinum neurotoxin type A for the treatment of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: results of a prospective pilot double-blind and randomized placebo-controlled study.
BJU Int. 2015;116(4):641-9.

[333] Yang MG, Zhao XK, Wu ZP, et al. Corticoid combined with an antibiotic for chronic nonbacterial prostatitis.
Zhonghua Nan Ke Xue 2009;15(3):237-40.

[334] Bates SM, Hill VA, Anderson JB, et al. A prospective, randomized, double-blind trial to evaluate the role of a short reducing course of oral corticosteroid therapy in the treatment of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome.
BJU Int. 2007;99(2):355-9.

[335] Nickel JC, Stephens A, Landis JR, et al. Search for Microorganisms in Men with Urologic Chronic Pelvic Pain Syndrome: A Culture-Independent Analysis in the MAPP Research Network.
J Urol. 2015;194(1):127-35.

[336] Taylor BC, Noorbaloochi S, McNaughton-Collins M. et al. Excessive antibiotic use in men with prostatitis.
***Am J Med*.** 2008;121(5):444-9.

[337] Delavierre D. Chronic prostatitis and chronic pelvic pain syndrome: a survey of French urologists.
Prog Urol. 2007;17(1):69-76.

[338] Nickel JC. Treatment of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome.
Int J Antimicrob Agents. 2008;31 Suppl 1:S112-6.

[339] Neuman MG, Cohen LB, Nanau R. Quinolones-induced hypersensitivity reactions.
***Clin Biochem*.** 2015;48(10-11):716-39.

[340] Nickel JC, Downey J, Johnston B, Clark J. Canadian Prostatitis Research Group. Predictors of patient response to antibiotic therapy for the chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a prospective multicenter clinical trial.
J Urol. 2001;165;1539-1544.

[341] Nickel JC, Downey J, Clark J. et al. Levofloxacin for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome in men: a randomized placebo-controlled multicenter trial.
Urology 2003;62(4):614-7.
[342] Xu H, Shang XJ, Cai X, et al. Longqingpian combined with levofloxacin highly effective for type IIIA prostatitis.
Zhonghua Nan Ke Xue 2007;13(4):338-41.
[343] Jeong CW, Lim DJ, Son H. et al. Treatment for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: levofloxacin, doxazosin and their combination
***Urol Int*.** 2008;80(2):157-61.
[344] Kunishima Y, Takeyama K, Takahashi S. et al. Gatifloxacin treatment for chronic prostatitis: a prospective multicenter clinical trial.
***J Infect Chemother*.** 2008;14:137–140
[345] Simmons PD, Thin RN. Minocycline in chronic abacterial prostatitis: a double-blind prospective trial.
Br J Urol. 1985;57(1):43-5.
[346] Cavallini G. Mepartricin in the treatment of male pelvic pain syndrome secondary to chronic nonbacterial prostatitis/prostatodynia.
Minerva Urol Nefrol. 2001;53(1):13-7.
[347] De Rose AF, Gallo F, Giglio M, Carmignani G. Role of mepartricin in category III chronic nonbacterial prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a randomized prospective placebo-controlled trial.
Urology 2004;63(1):13-6.
[348] Nickel JC. Prostatitis.
Can Urol Assoc J*.* 2011;5(5):306-15.
[349] Levin RM, Das AK. A scientific basis for the therapeutic effects of Pygeum africanum and Serenoa repens.
Urol Res. 2000;28(3):201-9.
[350] Stamatiou K. Green therapies for a grey disease
Hellenic Urology 2016;28(2):32-43.

[351] Stamatiou K, Zarkotou O, Themeli-Digalaki K. Critical issues in the diagnosis of prostatitis.
Acta Microbiologica Hellenica 2010;55(5):375-38.

[352] Stamatiou K, Magri V, Samara E, Perletti G. Serenoa repens and Pygeum Africanum in the treatment of BPH
Hellenic Urology 2019;31(4):33-40.

[353] Cicero AFG, Allkanjari O, Busetto GM, et al. Nutraceutical treatment and prevention of benign prostatic hyperplasia and prostate cancer.
Arch Ital Urol Androl. 2019;91(3):139-152

[354] Hill B, Kyprianou N. Effect of permixon on human prostate cell growth: lack of apoptotic action.
***Prostate*.** 2004;61(1):73-80.

[355] Marks LS, Hess DL, Dorey FJ, et al. Tissue effects of saw palmetto and finasteride: use of biopsy cores for in situ quantification of prostatic androgens.
Urology 2001;57(5):999-1005.

[356] Wadsworth T, Carroll J, Mallinson R. et al. Saw Palmetto extract suppresses Insulin-Like Growth Factor-I signaling and induces stress-activated protein kinase/c-Jun N-terminal kinase phosphorylation in human prostate epithelial cells.
Endocrinology 2004;145(7):3205–3214.

[357] Wang J, Razuvaev A, Folkersen L, et al. The expression of IGFs and IGF binding proteins in human carotid atherosclerosis, and the possible role of IGF binding protein-1 in the regulation of smooth muscle cell proliferation.
Atherosclerosis 2012;220(1):102-9.

[358] Reissigl A, Djavan B, Pointner J. Prospective placebo-controlled multicenter trial on safety and efficacy of phytotherapy in the treatment of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. ***Program and abstracts of the American Urological Association 2004 Annual Meeting***; May 8-13, 2004; San Francisco, CA. Abstract 233.

[359] Paulis G, Paulis A, Perletti G. Serenoa repens and its effects on male sexual function. A systematic review and meta-analysis of clinical trials.
***Arch Ital Urol Androl*.** 2021;93(4):475-480.

[360] Zhang K, Guo RQ, Chen SW, et al. The efficacy and safety of Serenoa repens extract for the treatment of patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial.
***World J Urol*.** 2021;39:3489-3495.
[361] Dedhia RC, McVary KT. Phytotherapy for lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia.
J Urol. 2008;179(6):2119–2125.
[362] Bent S, Kane C, Shinohara K, et al. Saw palmetto for BPH.
***N. Engl. J. Med*.** 2006;354(6):557–566.
[363] Sinescu I, Geavlete P, Multescu R, Gangu C, et al. Long-term efficacy of Serenoa repens treatment in patients with mild and moderate symptomatic benign prostatic hyperplasia.
Urol Int. 2011;86(3):284-9.
[364] Barry MJ, Meleth S, Lee JY, et al. Effect of increasing doses of saw palmetto extract on LUTS: a randomized trial.
JAMA. 2011;306(12):1344-51
[365] Zhang K, Guo RQ, Chen SW, et al. The efficacy and safety of Serenoa repens extract for the treatment of patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial.
***World J Urol*.** 2021;39(9):3489-3495.
[366] Lopatkin NA, Apolikhin OI, Sivkov AV, et al. Results of a multicenter trial of serenoa repens extract (permixon) in patients with chronic abacterial prostatitis.
Urologiia 2007;(5):3-7.
[367] Kuzmenko AV, Gyaurgiev TA, Kuzmenko GA. [Our experience of using hexane extract of Serenoa Repens fruit (Permixone) in the treatment of LUTS in clinical practice].
Urologiia 2022;(2):84-89.

[368] Kaplan SA, Volpe MA, Te AE. A prospective, 1-year trial using saw palmetto versus finasteride in the treatment of category III prostatitis/chronic pelvic pain syndrome.
J Urol. 2004;171(1):284-8.

[369] Boyle P, Robertson C, Lowe F, Roehrborn C. Updated meta-analysis of clinical trials of Serenoa repens extract in the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia.
BJU Int*.* 2004;93(6):751–756.

[370] Wilt T, Ishani A, Mac Donald R. Serenoa repens for benign prostatic hyperplasia.
Cochrane Database Syst Rev 2002;3:CD001423.

[371] Tacklind J, MacDonald R, Rutks I, Wilt TJ. Serenoa repens for benign prostatic hyperplasia.
Cochrane Database Syst Rev*.* 2009;2:CD001423.

[372] Debruyne F, Koch G, Boyle P. et al. (Groupe d'étude PERMAL). Comparison of a phytotherapeutic agent (Permixon) with an alpha-blocker (Tamsulosin) in the treatment of benign prostatic hyperplasia: a 1-year randomized international study.
Prog Urol**.** 2002;12(3):384-92.

[373] Bertaccini A, Giampaoli M, Cividini R. et al. Observational database serenoa repens (DOSSER): overview, analysis and results. A multicentric SIUrO (Italian Society of Oncological Urology) project.
Arch Ital Urol Androl**.** 2012;84(3):117-22.

[374] Mitropoulos D, Kyroudi A, Zervas A, et al. In vivo effect of the lipido-sterolic extract of Serenoa repens (Permixon) on mast cell accumulation and glandular epithelium trophism in the rat prostate.
World J Urol. 2002;19(6):457-61.

[375] Suardi N, Gandaglia G, Nini A, et al. Effects of Difaprost on voiding dysfunction, histology and inflammation markers in patients with benign prostatic hyperplasia who are candidates for surgical treatment.
Minerva Urol Nefrol. 2014;66(2):119-25.

[376] Abbas A, Imrie H, Viswambharan H, et al. The insulin-like growth factor-1 receptor is a negative regulator of nitric oxide bioavailability and insulin sensitivity in the endothelium.
Diabetes 2011;60(8):2169-78.

[377] Samarinas M, Karatzas A, Tzortzis V, Gravas S. The Clinical Impact of Hexanic Extract of Serenoa repens in Men with Prostatic Inflammation: A Post Hoc Analysis of a Randomized Biopsy Study.
***J Clin Med*.** 2020;9(4):957.

[378] Squadrito F, Morgia G. The association of Serenoa repens, Lycopene and Selenium is superior to Serenoa repens alone in reducing benign prostatic hyperplasia.
Urologia 2011;78(4):297-9.

[379] Morgia G, Mucciardi G, Galì A. et al. Treatment of chronic prostatitis /chronic pelvic pain syndrome category IIIA with Serenoa repens plus selenium and lycopene (Profluss) versus S. repens alone: an Italian randomized multicenter-controlled study.
Urol Int. 2010;84(4):400-6.

[380] Altavilla D, Bitto A, Polito F, et al. The combination of Serenoa repens, selenium and lycopene is more effective than serenoa repens alone to prevent hormone dependent prostatic growth.
J Urol. 2011;186(4):1524-9

[381] Bonvissuto G, Minutoli L, Morgia G, et al. Effect of Serenoa repens, lycopene, and selenium on proinflammatory phenotype activation: an in vitro and in vivo comparison study.
Urology 2011;77(1):248.e9-16.

[382] Lok W, Lin T, Cao D, Wei Q. Is Serenoa repens effective for the treatment of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome (CP/CPPS)? A systematic review and meta-analysis.
***Asian J Surg*.** 2022:S1015-9584(22)00052-5.

[383] Stamatiou K. Green therapies for chronic nonbacterial prostatitis
Scientific Chronicles 2015;20(3): 236-246

[384] Paubert-Braquet M, Cave A, Hocquemiller R, et al. Effect of Pygeum africanum extract on A23187-stimulated production of lipoxygenase metabolites from human polymorphonuclear cells.
***J Lipid Mediat Cell Signal*.** 1994;9:285-290.

[385] Salinas-Casado J, Esteban-Fuertes M, Carballido-Rodríguez J, Cozar-Olmo JM. Review of the experience and evidence of Pygeum africanum in urological practice.
Actas Urol Esp (Engl Ed). 2020;44(1):9-13.

[386] Katz AE. Flavonoid and botanical approaches to prostate health.
J *Altern Complement Med*. 2002;8(6):813-21.

[387] Robinette CL. Sex-hormone induced inflammation & fibromuscular proliferation in the rat lateral prostate.
Prostate 1988;12:271-286.

[388] Luchetta G, Weill A, Becker N, et al. Reactivation of the secretion from the prostatic gland in cases of reduced fertility. Biological study of the seminal fluid modifications.
***Urol Int*.** 1984;39:222-224.

[389] Ssekatawa K, Byarugaba DK, Angwe MK, et al. Phyto-Mediated copper oxide nanoparticles for antibacterial, antioxidant and photocatalytic performances.
***Front Bioeng Biotechnol*.** 2022;10:820218.

[390] Gomes CM, Disanto ME, Horan P, et al. Improved contractility of obstructed bladders after Tadenan treatment is associated with reversal of altered myosin isoform expression.
***J Urol*.** 2000;163:2008-2013.

[391] Levin RM, Das AK, Haugaard N, et al. Beneficial effects of Tadenan therapy after two weeks of partial obstruction in the rabbit.
Neurourol Urodyn. 1997;16:583-599.

[392] Barlet A, Albrecht J, Aubert A, et al. Efficacy of Pygeum africanum extract in the medical therapy of urination disorders due to benign prostatic hyperplasia: evaluation of objective and subjective parameters. A placebo controlled double-blind multicenter study.
Wien Klin Wochenschr. 1990;102:667-673.

[393] Chatelain C, Autet W, Brackman F. Comparison of once and twice daily dosage forms of Pygeum africanum extract in patients with benign prostatic hyperplasia: a randomized, double-blind study, with long-term open label extension.
Urology 1999;54:473-478.

[394] Ishani A, MacDonald R, Nelson D, et al. Pygeum africanum for the treatment of patients with benign prostatic hyperplasia: a systematic review and quantitative meta-analysis.
***Am J Med*.** 2000; 109:654-664.

[395] Breza J, Dzurny O, Borowka A, et al. Efficacy and acceptability of tadenan (Pygeum africanum extract) in the treatment of benign prostatic hyperplasia (BPH): a multicentre trial in central Europe.
***Curr Med Res Opin*.** 1998;14(3):127-39.

[396] Carani C, Salvioli V, Scuteri A, et al. Urological and sexual evaluation of treatment of benign prostatic disease using Pygeum africanum at high doses.
***Arch Ital Urol Nefrol Androl*.** 1991;63:341-345.

[397] Andro MC, Riffaud JP. Pygeum africanum extract for the treatment of patients with benign prostatic hyperplasia: a review of 25 years of published experience.
Curr Ther Res 1995;56:796-817.

[398] Cambronero J, Osca-García JM, Merino-Salas S, et al. [Effectiveness of treatment with Pygeum africanum in patients with lower urinary tract symptoms and benign prostatic hyperplasia: a cross-sectional study in the real-world clinical practice in Spain].
***Arch Esp Urol*.** 2022;75(3):219-227.

[399] Steinmann J, Buer J, Pietschmann T, Steinmann E. Anti-infective properties of epigallocatechin-3-gallate (EGCG), a component of green tea. ***Br J Pharmacol.*** 2013;168(5):1059–1073.

[400] Galván IJ, Mir-Rashed N, Jessulat M, et al. Antifungal and antioxidant activities of the phytomedicine pipsissewa, Chimaphila umbellata. ***Phytochemistry*** 2008;69(3):738-46

[401] Griffith VJ, Judd PA, Bellamy D. ***The Oxford Book of Health Foods***. Oxford University Press, 2003,127.

[402] Oka M, Ueda M, Oyama T, et al. Effect of the phytotherapeutic agent Eviprostat on 17 beta-estradiol-induced nonbacterial inflammation in the rat prostate. ***Prostate*** 2009;69(13):1404-10.

[403] Tamaki M, Nakashima M, Nishiyama R, et al. Assessment of clinical usefulness of Eviprostat for benign prostatic hyperplasia--comparison of Eviprostat tablet with a formulation containing two-times more active ingredients ***Hinyokika Kiyo*** 2008;54(6):435-45.

[404] Iwamura H, Koie T, Soma O, et al. Eviprostat has an identical effect compared to pollen extract (Cernilton) in patients with CP/CPPS: a randomized, prospective study. ***BMC Urol***. 2015;15(1):120.

[405] Evans DT, Jaleel H, Keefe A. Retrospective review of clinical practice in chronic pelvic pain syndrome i.e. category III chronic prostatitis at two hospital sites over five years 2000-2005 (an audit). ***Int J STD AIDS***. 2007;18(4):276-80.

[406] Shoskes DA, Nickel JC. Quercetin for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. ***Urol Clin North Am*.** 2011;38(3):279-84.

[407] Stamatiou K, Perletti G. Quercetin remains promising for chronic prostatitis treatment. ***Scientific Chronicles*** 2020;25(4):710-713

[408] Shoskes DA, Nickel JC, Kattan MW. Phenotypically directed multimodal therapy for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a prospective study using UPOINT.

Urology 2010;75(6):1249-53.

[409] Shoskes DA, Zeitlin SI, Shahed A, Rajfer J. Quercetin in men with category III chronic prostatitis: a preliminary prospective, double-blind, placebo-controlled trial.

Urology 1999;54:960-963.

[410] Zhao QX, Yang FY, Chen D, Xing NZ. [Lycopene combined with quercetin and curcumin for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome in rats: Effect and mechanism].

Zhonghua Nan Ke Xue 2021;27(2):99-105.

[411] Katõ T, Watanabe H, Takahashi H, et al. Clinical experience on treatment of chronic prostatitis with cernilton tablet

Hinyokika Kiyo 1970;16(4):192-5.

[412] Leander G. Preliminary research on the therapeutic effect of Cernilton on chronic prostatovesiculitis.

Sven Lakartidn. 1962;59:3296-304

[413] Buck AC, Cox R, Rees RW, et al. Treatment of outflow tract obstruction due to benign prostatic hyperplasia with the pollen extract, cernilton. A double-blind, placebo-controlled study.

Br J Urol. 1990;66:398–404.

[414] Rugendorff EW, Weidner W, Ebeling L, Buck AC. Results of treatment with pollen extract (Cernilton N) in chronic prostatitis and prostatodynia.

Br J Urol. 1993;71:433–438

[415] Buck AC, Rees RW, Ebeling L. Treatment of chronic prostatitis and prostatodynia with pollen extract.

Br J Urol. 1989;64:496–499.

[416] Wagenlehner F, Schneider H, Ludwig M, et al. A Pollen Extract (Cernilton) in Patients with Inflammatory Chronic Prostatitis–Chronic Pelvic Pain Syndrome: A Multicentre, Randomised, Prospective, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 3 Study.

Eur Urol. 2009;56(3):544

[417] Schneider H, Ludwig M, Horstmann A. et al. The efficacy of Cernilton in patients with chronic pelvic pain syndrome (CP/CPPS) type NIH IIIa: a randomized, prospective, double-blind, placebo controlled study.

Program and abstracts of the American Urological Association 2006 Annual Meeting; May 20-25, 2006; Atlanta, GA. Abstract 105.

[418] Qian X, Kong X, Qian Y, et al. Therapeutic efficacy of Cernilton in BPH patients with histological prostatitis after transurethral resection of the prostate.

***Int J Clin Exp Med*.** 2015;8(7):11268-75.

[419] Suzuki T, Kurokawa K, Mashimo T, et al. Clinical effect of Cernilton in chronic prostatitis

Hinyokika Kiyo 1992;38(4):489-94.

[420] Ullah R, Wazir J, Hossain MA, Diallo MT, Khan FU, Ihsan AU, Zhou X. A glimpse into the efficacy of alternative therapies in the management of benign prostatic hyperplasia.

Wien Klin Wochenschr. 2021;133(3-4):153-162.

[421] Xu J, Qian WQ, Song JD. A comparative study on different doses of cernilton for preventing the clinical progression of benign prostatic hyperplasia

Zhonghua Nan Ke Xue 2008;14(6):533-7.

[422] Apolikhin OI, Aliaev IuG, Sivkov AV, et al. A comparative clinical randomized trial of cernilton efficacy and safety in patients with chronic abacterial prostatitis.

***Urologiia*.** 2010;(1):29-34.

[423] Shaplygin LV, Sivakov AA. Use of cernilton in the therapy of prostatic adenoma and chronic prostatitis.

Urologiia 2007;(3):35-7, 39.

[424] Chen HJ, Wang ZP, Chen YR, et al. Effects of pollen extract EA-10, P5 on chronic prostatitis or infertility with chronic prostatitis.

Acta Pharmacol Sin. 2002;23(11):1035-9.

[425] Kamijo T, Sato S, Kitamura T. Effect of cernitin pollen-extract on experimental nonbacterial prostatitis in rats.

Prostate 2001;49(2):122-31.

[426] Asakawa K, Nandachi N, Satoh S, et al. Effects of cernitin pollen-extract (Cernilton) on inflammatory cytokines in sex-hormone-induced nonbacterial prostatitis rats.
Hinyokika Kiyo 2001;47(7):459-65.
[427] Shoskes DA, Albakri Q, Thomas K, Cook D. Cytokine polymorphisms in men with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: association with diagnosis and treatment response.
***J Urol*.** 2002;168(1):331-5.
[428] MacDonald R, Ishani A, Rutks I, Wilt TJ. A systematic review of Cernilton for the treatment of benign prostatic hyperplasia.
***BJU Int*.** 2000;85(7):836-41.
[429] Vogl S, Picker P, Mihaly-Bison J, et al. Ethnopharmacological in vitro studies on Austria's folk medicine - An unexplored lore in vitro anti-inflammatory activities of 71 Austrian traditional herbal drugs.
***J Ethnopharmacol*.** 2013;149 (3):750–71.
[430] Katerere DR. Hypoxis hemerocallidea (African potato): A botanical whose time has come? African natural plant products, in discoveries and challenges in chemistry, ***Health & Nutrition***, Pretoria 2013, Chapter 4; 51–61
[431] Lesuisse D, Berjonneau J, Ciot C, et al. Determination of oenothein B as the active 5-alpha-reductase-inhibiting principle of the folk medicine Epilobium parviflorum.
***J Nat Prod*.** 1996;59(5):490-2.
[432] Ducrey B, Marston A, Gohring S, et al. Inhibition of 5 alpha-reductase and aromatase by the ellagitannins oenothein A and oenothein B from Epilobium species.
Planta Med. 1997;63(2):111-4.
[433] Steenkamp V, Gouws MC, Gulumian M, et al. Studies on antibacterial, anti-inflammatory and antioxidant activity of herbal remedies used in the treatment of benign prostatic hyperplasia and prostatitis.
***J Ethnopharmacol*.** 2006;103(1):71-5.
[434] Hevesi BT, Houghton PJ, Habtemariam S, Kéry A. Antioxidant and antiinflammatory effect of Epilobium parviflorum Schreb.
***Phytother Res*.** 2009;23(5):719–724.

[435] Esposito C, Santarcangelo C, Masselli R, et al. Epilobium angustifolium L. extract with high content in oenothein B on benign prostatic hyperplasia: A monocentric, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial.
Biomed Pharmacother. 2021;138:111414

[436] Yan D, Saito K, Ohmi Y, et al. Paeoniflorin, a novel heat shock protein–inducing compound.
Cell Stress & Chaperones 2004;9(4):378–89.

[437] Grant P, Ramasamy S. An update on plant derived Anti-androgens.
***Int J Endocrinol Metab*.** 2012;10(2):497–502.

[438] Li JP, Chong T, Chen HW, et al. Qianlieping capsule plus alpha-blocker for chronic non-bacterial prostatitis: analysis of 220 cases.
Zhonghua Nan Ke Xue 2012;18(9):856-8.

[439] Shang XJ, Geng Q, Duan JM et al. Efficacy and safety of Longjintonglin Capsule for the treatment of type III prostatitis.
Zhonghua Nan Ke Xue 2014;20(12):1109-12.

[440] Yang J, Te AE. Saw palmetto and finasteride in the treatment of category-III prostatitis/chronic pelvic pain syndrome.
***Curr Urol Rep*.** 2005;6(4):290-5.

[441] Park DS, Shim JY. Histologic influence of doxazosin and finasteride in benign prostatic hyperplasia accompanying chronic inflammation.
Urol Int. 2008;81(4):441-6

[442] Lekas AG, Lazaris AC, Chrisofos M, et al. Finasteride effects on hypoxia and angiogenetic markers in benign prostatic hyperplasia.
Urology 2006;68(2):436-41.

[443] Leskinen M, Lukkarinen O, Marttila T. Effects of finasteride in patients with inflammatory chronic pelvic pain syndrome: a double-blind, placebo-controlled, pilot study.
Urology 1999;53(3):502-5.

[444] Nickel JC, Downey J, Pontari MA. et al. A randomized placebo-controlled multicentre study to evaluate the safety and efficacy of finasteride for male chronic pelvic pain syndrome (category IIIA chronic nonbacterial prostatitis)
***BJU Int*.** 2004;93:991-995.

[445] Sawynok J, Esser MJ, Reid AR. Antidepressants as analgesics: an overview of central and peripheral mechanisms of action.
J *Psychiatry Neurosci.* 2001;26(1):21–29.
[446] Gureje O, Von Korff M, Simon GE, Gater R. Persistent pain and well-being: a World Health Organization study in primary care.
***JAMA*.** 1998;280(2):147–151
[447] Pranikoff K, Constantino G. The use of amitriptyline in patients with urinary frequency and pain.
Urology 1998;51(5):179–181.
[448] Lee RA, West RM, Wilson JD. The response to sertraline in men with chronic pelvic pain syndrome.
Sex Transm Infect. 2005;81(2):147–149.
[449] Xia D, Wang P, Chen J, et al. Fluoxetine ameliorates symptoms of refractory chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome.
Chin Med J (Engl). 2011;124(14):2158-61.
[450] Shoskes DA, Nickel JC, Kattan MW. Phenotypically directed multimodal therapy for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a prospective study using UPOINT.
Urology 2010;75(6):1249-53.
[451] Pajovic B, Radojevic N, Dimitrovski A, Vukovic M. Comparison of the efficiency of combined extracorporeal shock-wave therapy and triple therapy versus triple therapy itself in Category III B chronic pelvic pain syndrome (CPPS).
Aging Male 2016;19(3):202-207.
[452] Birowo P, Rangganata E, Rasyid N, Atmoko W. Efficacy and safety of extracorporeal shockwave therapy for the treatment of chronic non-bacterial prostatitis: A systematic review and meta-analysis.
PLoS ONE 2020;15(12):e0244295
[453] Mykoniatis I, Pyrgidis N, Sokolakis I, et al. Low-intensity shockwave therapy for the management of chronic prostatitis /chronic pelvic pain syndrome: a systematic review and meta-analysis.
BJU Int. 2021;128:144-152

[454] Capodice JL, Jin Z, Bemis DL, Samadi D, Stone BA, Kapan S, Katz AE. A pilot study on acupuncture for lower urinary tract symptoms related to chronic prostatitis/chronic pelvic pain.
Chin Med. 2007;2:1.

[455] Zhou M, Yang M, Chen L, Yu C, Zhang W, Ji J, Chen C, Shen X, Ying J. The effectiveness of long-needle acupuncture at acupoints BL30 and BL35 for CP/CPPS: a randomized controlled pilot study.
***BMC Complement Altern Med*.** 2017;17(1):263.

[456] Qin Z, Zang Z, Zhou K, et al. Acupuncture for Chronic Prostatitis /Chronic Pelvic Pain Syndrome: A Randomized, Sham Acupuncture Controlled Trial.
J Urol. 2018;200(4):815-822.

[457] Sahin S, Bicer M, Eren GA, Tas S, Tugcu V, Tasci AI, et al. Acupuncture relieves symptoms in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a randomized, sham-controlled trial.
Prostate Cancer and Prostatic Dis 2015;18:249–254.

[458] Seong KM, Jang G, Kim DW, Kim S, Song BK. Hwanglyunhaedok Pharmacopuncture versus Saline Pharmacopuncture on Chronic Nonbacterial Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome.
***J Acupunct Meridian Stud*.** 2017;10(4):245-251.

[459] Chang SC, Hsu CH, Hsu CK, et al. The efficacy of acupuncture in managing patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: A systemic review and meta-analysis.
***Neurourol Urodyn*.** 2017;36(2):474-481.

[460] Qin Z, Wu J, Tian J, et al. Network Meta-Analysis of the Efficacy of Acupuncture, Alpha-blockers and Antibiotics on Chronic Prostatitis /Chronic Pelvic Pain Syndrome.
***Sci Rep*.** 2016;6:35737.

[461] Kang Y, Song P, Cao D, Di X, Lu Y, Liu P, Dong Q. The Efficacy and Safety of Extracorporeal Shockwave Therapy versus Acupuncture in the Management of Chronic Prostatitis/Chronic Pelvic Pain Syndrome: Evidence Based on a Network Meta-analysis.
Am J Mens Healt*h*. 2021;15(6):15579883211057998.

[462] Nickel JC, Alexander R, Anderson R, et al. Prostatitis unplugged? Prostatic massage revisited.
***Tech Urol*.** 1999;5(1):1-7.
[463] Hennenfent BR, Lazarte AR, Feliciano AE Jr. Repetitive prostatic massage and drug therapy as an alternative to transurethral resection of the prostate.
***MedGenMed*.** 2006;8(4):19.
[464] Shangichev AV. Biologically controlled magnetolaser therapy of chronic abacterial prostatitis.
Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult. 2009;(3):37-40
[465] Leskinen MJ, Kilponen A, Lukkarinen O, Tammela TL. Transurethral needle ablation for the treatment of chronic pelvic pain syndrome (category III prostatitis): a randomized, sham-controlled study.
Urology 2002;60:300-304.
[466] Nickel JC, Sorensen R. Transurethral microwave thermotherapy for nonbacterial prostatitis: a randomized double-blind sham-controlled study using new prostatitis specific assessment questionnaires.
***J Urol*.** 1996;155:1950-1955.
[467] Kastner C, Hochreiter W, Huidobro C, et al. Cooled transurethral microwave thermotherapy for intractable chronic prostatitis-results of a pilot study after 1 year.
Urology 2004;64:1149-1154
[468] Kastner C. Update on minimally invasive therapy for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome.
***Curr Urol Rep*.** 2008;9(4):333-8.
[469] Zhao Y, Zhao W, Lang G, et al. Circumcision plus antibiotic, anti-inflammatory, and α-blocker therapy for the treatment for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome: a prospective, randomized, multicenter trial.
***World J Urol*.** 2015;33(5):617-22.
[470] Delavierre D, Rigaud J, Sibert L, Labat JJ. Specific treatments for chronic bacterial prostatitis and chronic pelvic pain syndrome.
***Prog Urol*.** 2010;20(12):1066-71

[471] Denis L, Khoury S, Roehrborn C, eds. ***Male Lower Urinary Tract Dysfunction, Evaluation and Management***. Heath Publications; Paris 2006:341-385.

[472] Wehbe SA, Fariello JY, Whitmore K. Minimally invasive therapies for chronic pelvic pain syndrome.

***Curr Urol Rep*.** 2010;11(4):276-85.

[473] Zvara P, Folsom JB, Plante MK. Minimally invasive therapies for prostatitis.

Curr Urol Rep. 2004;5(4):320-6.

[474] Stamatiou K. The impact of prostate artery embolization on the physical history and pathophysiology of benign prostatic hyperplasia.

***Arch Ital Urol Androl*.** 2018;90(1):40-43.

[475] Adorini L, Penna G, Fibbi B, Maggi M Vitamin D receptor agonists target static, dynamic, and inflammatory components of benign prostatic hyperplasia.

Ann N Y Acad Sci. 2010;119(3):146-52.

[476] Zhang L, Wang Y, Qin Z, et al. Correlation between Prostatitis, Benign Prostatic Hyperplasia and Prostate Cancer: A systematic review and Meta-analysis.

J Cancer 2020;11(1):177-189.

[477] Kryvenko ON, Jankowski M, Chitale DA, et al. Inflammation and preneoplastic lesions in benign prostate as risk factors for prostate cancer.

Mod Pathol. 2012;25(7):1023-32

[478] Parikh N, Keshishian E, Sharma A, et al. Prostatic artery embolization is safe and effective for medically recalcitrant radiation-induced prostatitis.

***Adv Radiat Oncol*.** 2020;5(5):905-909.

[479] Stamatiou K, Dimakis A, Marinis A, et al. The super-selective embolization of the prostate arteries in the treatment of the symptoms of the of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome. A prospective pilot study.

Scientific Chronicles 2020;25(3): 520-527

[480] Stamatiou K. Is there any potential role for the elastography on the evaluation of clinical success of prostate artery embolization (PAE) on the treatment of benign prostatic hyperplasia (BPH)?

Hellenic Urology 2018;29(3):28-33

[481] Cimino S, Verze P, Venturino L, et al. Complication Rate After Antibiotic Prophylaxis with Fosfomycin Versus Fluorochinolones or β-lactam Antibiotics in Patients Undergoing Prostate Biopsy: A Propensity Score-adjusted Analysis.
Eur Urol Focus 2020;6(2):370-375

[482] Perletti G, Vral A, Patrosso MC, et al. Prevention and modulation of aminoglycoside ototoxicity (Review).
Mol Med Rep. 2008;1:3-13